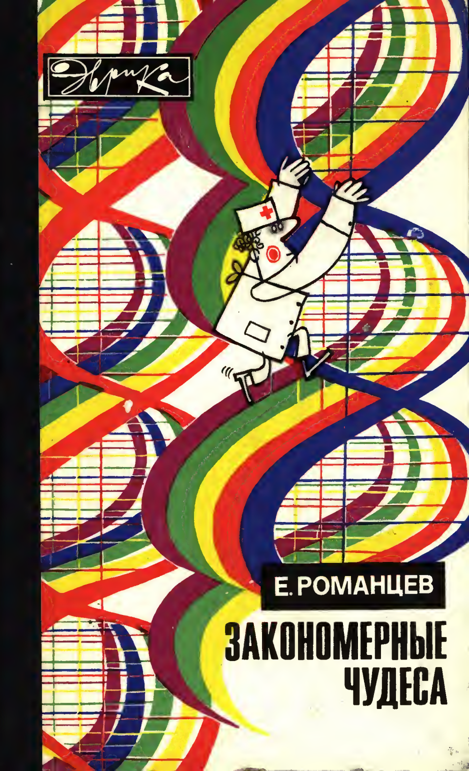

Эврика
Е. РОМАНЦЕВ
ЗАКОНОМЕРНЫЕ ЧУДЕСА

Е. РОМАНЦЕВ

ЗАКОНОМЕРНЫЕ ЧУДЕСА

МОСКВА
„МОЛОДАЯ ГВАРДИЯ"
1976

57.04
Р 69

Романцев Е. Ф.

Р69 Закономерные чудеса. М., «Молодая гвардия», 1976.

176 с. с ил. (Эврика).

Мы жиаем а эпоху аелиних бнологических открытий. И иа передием рубеже этих открытий находится биохимия. Перспеитиаы ее разаития огромны. Что произойдет, если мы иаучнмся создавать жизнь а пробирие? Сумеем синтезироаать а неограиичеиином иолнчестве пищу? Ликаидируем болезин? И наконец, продлнм иашу жнзнь до 150 лет? Эта иинга ие тольио уалеиательиый рассиаз о достижеииях соареметной бнохнмни. Аатор, доитор биологичесиих иауи Е. Романцев, стаант саоей целью поиазать, каи работают соареметные ученые, иаи драматичеи и сложеи порой бывает путь и отирытию.

Р $\frac{60200-263}{078(02)-76}$ 062—76 **57.04**

Евгеиий Федорович Романцев

ЗАКОНОМЕРНЫЕ ЧУДЕСА

Редактор **Л. Антонюи**
Художинк **Ю. Аратовсинй**
Художественый редактор **А. Косаргии**
Техиический редактор **В. Мещаненио**
Корректоры **А. Долндзе, Г. Василёва**

Сдано а иабор 6/IV 1976 г. Подписаио и печати 20/IX 1976 г. А07424. Формат 84×108¹/₃₂. Бумага № 1. Печ. л. 5,5 (усл. 9,24). Уч.-нзд. л. 9,5. Тираж 100 000 зкз. Цеиа 47 иоп. Т. П. 1976 г., № 62. Заказ 696.

Типография ордена Трудоаого Красиого Зиамеии издательстаа ЦК ВЛКСМ «Молодая гаардия». Адрес издательстаа и типографии: 103030, Мосиаа, К-30, Сущеаская, 21.

Глава I

ЗА СТО ЛЕТ ДО СЕНСАЦИИ

Не так давно известный биохимик М. Перутц в шутку уверял, что в экзаменационном билете по молекулярной биологии в 2000 году можно будет встретить такой вопрос: «Горох обычно завивается вокруг подпорки спиралью, закрученной вправо. Какие генетические изменения необходимы для того, чтобы горох закручивался в противоположную сторону?»

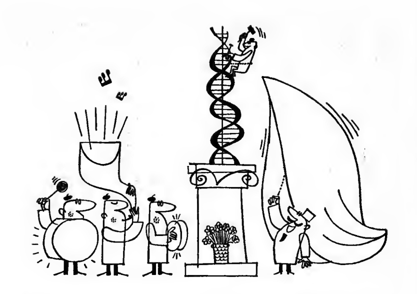
Таким образом ученый полагает, что в недалеком будущем знание механизмов наследственности станет азбучной истиной и войдет в учебники.

Молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты служит основой наследственности. И чтобы управлять наследственностью, надо многое знать о строении, синтезе, распаде и обмене этой удивительной молекулы. И пожалуй, главное — научиться понимать, каким образом происходит передача наследственных признаков.

Одно из самых значительных открытий в биологии XX века — разгадка структуры молекулы ДНК, хранящей информацию о наследственных признаках организма, — поражает своей логичностью. История этого открытия, которое потрясло мир, на редкость поучительна.

Первый решительный шаг был сделан больше ста лет назад в Германии швейцарским исследователем. И, как часто бывает с большинством открытий, о нем сначала знала только небольшая горстка ученых. Обыватели в чистеньких немецких и швейцарских городках продолжали заниматься своими каждодневными, житейскими делами. Научных журналов они не читали, а научно-популярная литература еще не вошла в моду. Да что там обыватели. Сам автор открытия Ф. Мишер не смог бы даже предположить, к каким научным потрясениям приведут начатые им работы через сто лет.

Ф. Мишер родился в семье врача, который работал в швейцарском городе Базеле. Получив ученую степень, Ф. Мишер направился в Германию. Здесь он изучал ор-



ганическую химию, а затем специализировался в лаборатории известного немецкого биохимика Э. Гоппе-Зейлера.

Первая в мире биохимическая лаборатория размещалась в средневековом замке, одиноко стоявшем на холме над рекой. Закопченные сводчатые потолки и узкие щели каменных окон придавали комнатам мрачноватый вид. Впоследствии Ф. Мишер часто рассказывал студентам, что его рабочее место очень напоминало обстановку алхимика средних веков, пытавшегося превратить свинец в золото.

Ф. Мишер был пытливым исследователем. Объект его работ был прозаичен. Более того, непосвященным он показался бы просто неприятным. Короче говоря, Ф. Мишер работал с ядрами клеток, полученных из гноя.

В 1868 году ученый открыл новый класс биологически важных органических соединений, которые содержали в своем составе углерод, фосфор и азот. Кроме того, эти соединения обладали кислотными свойствами. В своем лабораторном журнале Ф. Мишер записал: «Согласно известным гистохимическим данным я должен отнести полученный материал к ядрам клеток... Следовательно, я фактически пытался выделить материал ядер». Во времена Ф. Мишера латынь была языком ученых.

Ядро клетки по-латыни — «нуклеус». Поэтому автор назвал свое детище нуклеином, то есть выделенным из ядра.

Открытие нового соединения показалось руководителю лаборатории настолько необычным, что он решил собственными руками повторить работу своего сотрудника. Э. Гоппе-Зейлер дорожил высокой научной маркой своей лаборатории. Тщательные исследования велись в течение нескольких лет. Они полностью подтвердили правильность открытия Ф. Мишера. Только через три года Э. Гоппе-Зейлер решился опубликовать эти работы.

Пройдя в лаборатории Э. Гоппе-Зейлера отличную биохимическую стажировку, Ф. Мишер провел следующий год в Лейпцигском университете, в лаборатории другого известного ученого, К. Людвига. В то время его лаборатория считалась крупным центром физиологических исследований. Вернувшись в родную Швейцарию, Ф. Мишер выполнил одну из своих лучших работ. Он провел химический анализ нуклеина, выделенного из молок лосося.

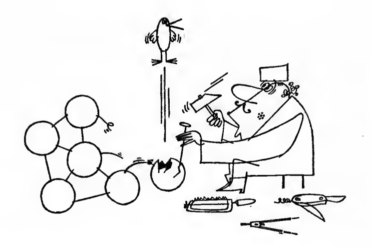
В то далекое от нас время воды Рейна были еще очень чистыми, а не загрязненными, как сейчас, отходами заводов и канализационными стоками. Рыба с охотой шла на нерест из моря, и промысел лосося процветал.

Ф. Мишер работал как одержимый, на редкость много. Он считал, что его детище, его нуклеин, надо получать при низкой температуре. Поэтому ученый экспериментировал осенью и зимой, всегда в неотапливаемом помещении, с пяти часов утра до позднего вечера. Титаническая деятельность подорвала его здоровье, и на пятьдесят втором году жизни Ф. Мишер умер от воспаления легких.

Незадолго до начала нового века соединение, выделенное Ф. Мишером, получило знакомое сегодня каждому грамотному человеку название нуклеиновой кислоты.

По иронии судьбы в жизни нуклеиновой кислоты вскоре после ее рождения наступил растянувшийся на десятилетия период глухой безвестности. Медленно, очень медленно накапливались новые сведения об открытом соединении. И пожалуй, самое главное — никто не понимал, какую биологическую роль играют нуклеиновые кислоты в живом организме.

Доброжелательное знакомство с историей развития



исследований нуклеиновых кислот свидетельствует, что это было постепенное познание механизмов ее действия, поэтапное изучение ее структуры и функции. В течение долгих лет и десятилетий исследование шло по линии накопления больших и маленьких фактов. Практический выход таких работ был нулевым. Более того, его невозможно было предвидеть.

Знакомство с нуклеиновыми кислотами лучше всего начинать с изучения их строения. Можно сказать и так: с биохимической азбуки.

Но все по порядку.

В русском алфавите 32 буквы. Много это или мало? Что за вопрос, скажет благоразумный читатель. Это количество вполне удовлетворяло таких гениев русского языка, как А. Пушкин, Л. Толстой... Аксиома не требует доказательств.

А можно ли объясняться с исчерпывающей полнотой, если знаков будет значительно меньше? Например, два.

Конечно, можно. Азбука Морзе. Точки и тире достаточно, чтобы поговорить по широкому кругу вопросов.

Ну а каков алфавит в молекулярной биологии и генетике?

Нуклеиновые кислоты — это содержащие азот органические соединения с большим молекулярным весом. Если расщепить молекулу нуклеиновой кислоты на составные части, то получится не так уж много значитель-

но более простых соединений, молекулярный вес которых будет, естественно, значительно меньше. Каждое из них имеет достаточно короткое и простое имя, чтобы его можно было запомнить. Вот эти соединения. «Великолепная пятерка» азотистых оснований: аденин, гуанин, цитозин, тимин и урацил. Потом сахар. Но не тот, что стоит в сахарнице на обеденном столе. И все же сахар, имеющий собственное имя, — рибоза. Наконец, остаток фосфорной кислоты.

Все перечисленные соединения — простейшие кирпичики, из которых строится грандиозное по размеру и удивительное по конструкции здание высокомолекулярной нуклеиновой кислоты.

Существуют так называемые дезоксирибонуклеиновая и рибонуклеиновая кислоты. Даже специалистам биохимикам эти названия кажутся длинноватыми и не очень удобными для повседневного употребления. Поэтому первую обычно называют сокращенно — ДНК, а вторую — РНК. Между ними существует различие. Тимин встречается главным образом в ДНК, а другое азотистое основание — урацил находится только в РНК. Зато три других основания — аденин, гуанин и цитозин входят с одинаковым успехом в молекулу ДНК и РНК. Наконец, обе молекулы различаются и своими углеводными остатками. В РНК находят углевод рибозу, а в ДНК — дезоксирибозу.

Если азотистое основание соединено с углеводом, то такое соединение называют нуклеозидом. Стоит к такому нуклеозиду присоединиться остатку фосфорной кислоты, как образовавшееся вещество начинает называться нуклеотидом.

Научная терминология — вещь удобная, но если можно объясняться более простым языком, то к этому всегда нужно стремиться. Биохимики поняли это давно, и поэтому все пять азотистых оснований в чисто научных книгах и в журнальных статьях изображают заглавными буквами русского алфавита. Аденин — это А, Г — гуанин, Ц — цитозин, Т — тимин, У — урацил. Структура и биологические свойства нуклеиновых кислот определяются их химическим составом, количественным соотношением азотистых оснований и последовательностью соединения соответствующих нуклеотидов.

Прошло не два и не три десятилетия после дня рождения нуклеина и имени нуклеиновых кислот. И нако-

нец стало ясно, что нуклеиновые кислоты, выделенные из клеток животных, птиц, рыб, растений, различных представителей живых организмов, разнятся по своему нуклеотидному составу.

Много крупных ученых в разных лабораториях исследовали нуклеотидный состав живых организмов. Работа эта была поистине титанической. Известные советские ученые — академик А. Белозерский, академик А. Спирин и другие внесли в эту работу значительный вклад.

Опубликованные в 1962 году данные А. Спирина о нуклеотидном составе ДНК и РНК у разных организмов и сегодня производят внушительное впечатление. Был изучен нуклеотидный состав у человека, быка, мыши, курицы, осетра, морского ежа, осьминога, тутового шелкопряда, у таких высших растений, как пшеница, лук, фасоль, папоротник, сосна. Определили нуклеотидный состав у грибов, например известных всем грибникам на нашей планете — шампиньонов. Нуклеотидный состав исследовали у десятков видов бактерий и вирусов.

Очень важна последовательность, в которой располагаются нуклеотиды в огромной по длине молекуле нуклеиновой кислоты. Чтобы определить последовательность нуклеотидов в ДНК или РНК, надо научиться осторожно «скалывать» их с конца молекулы нуклеиновой кислоты. Задача эта в высшей степени непростая. Молекулярный вес нуклеиновой кислоты может исчисляться сотнями тысяч и выше. И построены нуклеиновые кислоты главным образом из четырех нуклеотидов разных типов. Из этого следует, что именно последовательность нуклеотидов определяет все основные свойства молекул ДНК и РНК.

Осторожное «скалывание» нуклеотидов — самая настоящая ювелирная работа. Существуют приемы, с помощью которых проводят эту операцию. Например, можно подвергнуть ДНК мягкому гидролизу, или, проще говоря, воздействовать на нее слабой кислотой.

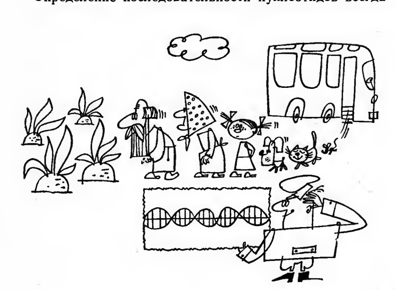
Для работы с РНК используют другие приемы. Можно подобрать такие ферменты, такие ускорители биохимических реакций, которые способны действовать только на совершенно определенные химические связи между нуклеотидами. Иными словами, одним «ферментативным ключом» открыть ряд одинаковых «химических замков».

Итак, дело сделано, молекулы ДНК или РНК раз-

резаны иа сравнительно мелкие кусочки. Конечно, они имеют и собственные названия. Биохимик или химик в этом случае скажет: «Мы получили смесь мононуклеотидов и олигонуклеотидов». Теперь смесь нужно разделить на составные части. Для этого можно воспользоваться хорошо разработанными методами.

Один из них — хромография на бумаге. Если анализируемую смесь нанести на «старт», а затем бумагу медленно промыть смесью различных растворителей с некоторыми добавками (примером такой смеси может служить раствор изопропилового спирта, соляной кислоты и воды), молекулы разных соединений застрянут в различных участках бумаги. После хроматографирования «застрявшие» в разных местах бумаги химические соединения удаляют, например, с помощью воды или других растворителей. Собрав отдельные мононуклеотиды или олигонуклеотиды, исследователь может определить их химические и физико-химические свойства и выяснить, с каким конкретным соединением имеет дело. И конечно, не надо забывать самого главного. Очередность высвобождения нуклеотидов из молекулы ДНК или РНК указывает, в какой последовательности они там были соединены.

Определение последовательности нуклеотидов всегда



сталкивается с большими трудностями. Действительно, если молекулярный вес составляет несколько сот тысяч или миллионов, то даже неспециалисту ясно, сколько мелких «осколков» можно получить из нуклеиновой кислоты. Правда, некоторые из рибонуклеиновых кислот обладают значительно меньшим молекулярным весом. Например, так называемая транспортная РНК имеет молекулярный вес порядка 30 тысяч и состоит из 100 нуклеотидов.

Логично предположение: последовательность нуклеотидов в ней определяется легче. Так оно и случилось, только легкость оказалась весьма относительной. В 1963 году была опубликована работа Д. Кантони и сотрудников, в которой они сообщили: установлена возможная первичная структура РНК, которая транспортирует аминокислоту серин в дрожжах. Прошло три года, и известный биохимик Р. Холли удивил научный мир своим сообщением. В результате чрезвычайно трудоемких исследований он вместе с сотрудниками установил последовательность нуклеотидов в так называемой аланинтранспортной РНК. Иными словами, в РНК, которая переносит другую аминокислоту — аланин.

Блестящие работы по изучению строения и функции другой транспортной РНК — валиновой были проведены академиком А. Баевым, его учениками и сотрудниками. Эта РНК переносит аминокислоту валин к месту, где строится белковая цепь. Исследования начались в 1963 году, а через четыре года химическое строение этой РНК было разгадано. Оказалось, ее молекула состоит из 77 нуклеотидов, расположенных в строгой последовательности.

Конечно, определение последовательности нуклеотидов только один из первых шагов к разгадке «секретов» макромолекул. Но именно расшифровка строения валиновой РНК позволила академику А. Баеву и его коллегам перейти к изучению функций этих удивительных молекул.

Разгадка последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК оказалась еще более сложной задачей. Ведь ДНК имеет значительно больший молекулярный вес, а значит, нуклеотидов существенно больше. К этой трудности добавлялась еще одна. Отсутствовали достаточно удобные методы разделения ДНК на химически однородные молекулы.

Штурм нуклеиновой крепости давался ученым нелегко.

Попробуем написать какую-нибудь известную со школьных лет фразу слитно, не разделяя ее на отдельные слова: встосороксолнцзакатпылалвиюлькатилосьлето. В таком виде прочитать ее непросто. Накопив определенный багаж знаний, мы без труда расшифровываем содержание словесного ребуса: «В сто сорок солнц закат пылал. В июль катилось лето».

Если бы ученые научились разбивать чрезвычайно длинную молекулу нуклеиновой кислоты на отдельные «слова», то, вероятно, скорее бы удалось понять смысл того, что записано в этой «фразе» ДНК. Но долгое время не находили фермента, способного расщеплять длинную «фразу» ДНК на отдельные «слова». И вот совсем недавно такой фермент эндонуклеаза IV был найден.

Эндонуклеаза IV оказалась очень удобным ферментом. Она всегда разрывала молекулу ДНК в строго определенных местах — только между тимином и цитозином. Иными словами, эндонуклеаза действовала между Т и Ц.

Если молекулу ДНК обрабатывали этим ферментом, то получали смесь фрагментов. Казалось бы, дело сделано: длинная фраза разбита на отдельные слова. Но вот в чем трудность. Откуда, с какого именно «слова» начинать чтение. Значит, необходимо выделить из большого числа похожих фрагментов молекулы какой-то один.

Английский ученый Э. Зифф и его коллеги так и поступили. В своей лаборатории в Кембридже они обработали молекулу ДНК эндонуклеазой IV и получили три больших фрагмента молекулы, состоящие из 48, 35, 13 нуклеотидов. Эти соединения снова подвергли воздействию фермента. И получили «слова», состоящие всего из пяти и восьми нуклеотидов.

Потом исследователи взяли другой фермент, экзонуклеазу. Этот фермент последовательно «сostругивал» один нуклеотид за другим. Полученные «стружки» подвергались хроматографическому анализу. Теперь уже экспериментатор знал, с чем он имеет дело. Шаг за шагом, нуклеотид за нуклеотидом читалось биохимическое «слово». Конечно, сначала короткие «слова». В 1973 году были расшифрованы 99 нуклеотидов молекулы ДНК такого простейшего организма, которым является фаг.

Обратите внимание — простейшего. Когда вы прочитаете эти строчки, наука уйдет далеко вперед. Эти данные будут представлять, пожалуй, уже исторический интерес. Но прошедшие события по-прежнему будут свидетельствовать о трудных дорогах познания уникальной молекулы ДНК.

„...САМАЯ ЗОЛОТАЯ ИЗ ВСЕХ МОЛЕКУЛ"

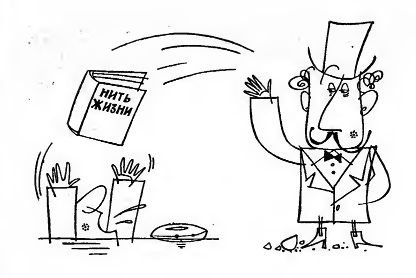
Древние греки утверждали, что судьбу каждого человека предопределяют три богини, три грозные Мойры. Неумолимые Мойры жили на Олимпе. Судьба самого Зевса была в их руках. Обязанности между женщинами распределялись довольно-таки четко. Одна из них пряла нить жизни человека и определяла срок его существования. Другая, не глядя, вынимала жребий, который выпадает каждому, третья заносила в длинный свиток все, что предписывали человеку ее сестры, и, наконец, обрезала нить.

К сожалению, для простого смертного на этом все кончалось. Правда, была на Олимпе еще одна богиня, Тюхэ, которую римляне называли Фортуна. Она могла внести в жизнь человека существенные коррективы. Кому крупно везло, тому доставалось что-нибудь из рога изобилия, который держала в руках богиня.

В 1964 году крупнейший специалист в области изучения структуры белков, лауреат Нобелевской премии Д. Кендрью выступил по английскому телевидению с серией лекций о молекулярной биологии. Они легли в основу книги «Нить жизни». Своим названием эта интересная книга обязана молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Как это ни парадоксально, но в «нити жизни» древнегреческих богинь и в «Нити жизни» Д. Кендрью было кое-что общее. Современные ученые могут говорить о «нити жизни», вкладывая в это понятие совершенно конкретный смысл.

Возьмем, например, одну из широко распространенных и безвредных бактерий, кишечную палочку. Вся гигантская молекула ДНК в этой бактерии «упакована» в образовании, напоминающем крошечное ядрышко. В поперечнике оно равняется одной стотысячной доле миллиметра. Что и говорить, ничтожная величина! Если



теперь извлечь хитроумно уложенную в клубок огромную молекулу нуклеиновой кислоты, размотать его и вытянуть ДНК в одну линию, то длина ее составит миллиметр. Это в сто тысяч раз больше диаметра ядра, в котором была «уложена» молекула. Ну чем не настоящая нить жизни?!

Молекула ДНК передает от родителей к детям, от поколения к поколению всю наследственную информацию. Пожалуй, это самое удивительное свойство уникальной молекулы.

Над разгадкой этого явления работали многие выдающиеся исследователи в разных странах. Некоторые вплотную приблизились к решению «загадки № 1», но удача сопутствовала только единицам.

Случайно это или закономерно? Как мы увидим в дальнейшем, «случай помогает только подготовленному уму».

Фотография самого близкого вашего товарища, если использовать научную терминологию, содержит ограниченную информацию об этом человеке. Вы знаете это очень хорошо, так как он ваш большой и старый друг.

Откровенно говоря, формула нуклеиновой кислоты, даже сведения о нуклеотидном составе ДНК не содержат достаточной информации, на основании которой можно было бы судить, каким способом происходит

самовоспроизведение молекулы ДНК. И вот теперь со всей остротой встает вопрос, как расположены в пространстве атомы в молекуле ДНК?

Совершенно очевидно, что молекула ДНК не может быть плоской, как лист бумаги. Как и всякая другая молекула, она должна иметь пространственную структуру, объемность. Когда говорят о первичной структуре, подразумевают последовательность, в которой соединены простейшие составные части молекулы. Например, первичная структура белка — это последовательность аминокислотных остатков. Когда говорят о вторичной структуре ДНК, имеют в виду расположение ее полинуклеотидных цепей. Если бы речь шла о вторичной структуре белка, подразумевалось бы расположение, или, другими словами, укладка полипептидных цепей.

Но молекулы органических веществ могут принимать и более сложные формы. Говоря о третичной структуре, имеют в виду форму, которую принимают полинуклеотидные цепи ДНК, или, например, способ укладки полипептидных цепей белка.

Итак, перед учеными со всей остротой встал вопрос: какова пространственная конфигурация молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты? Ответ на него был подготовлен независимо друг от друга учеными разных специальностей в разных странах. Но только трем из них удалось разгадать строение удивительной молекулы.

Два важных события уже совершились к этому моменту в научном мире. Во-первых, исследователи знали, что о взаимном расположении атомов в молекуле можно судить с помощью методов рентгеновского структурного анализа. А во-вторых, к этому времени уже были известны правила сочетания между собой азотистых оснований в молекуле ДНК, или, как их называют биохимики, правила Э. Чаргаффа. Конечно, деление на «во-первых» и «во-вторых» чисто условное. Оба эти события спокойно можно поменять местами или одновременно поставить на первое место.

Новый метод исследования для ученого — это все равно что новый шаг к вершине недоступной горы. И с каждым шагом вперед открываются новые бескрайние дали.

В самом упрощенном виде рентгеновский структурный анализ можно представить так. Если на пути пучка

рентгеновских лучей поместить какое-то вещество, на рентгеновской пленке обнаружится серия упорядоченно расположенных пятен. Они образовались за счет того, что рентгеновские лучи отразились от рядов упорядоченно расположенных молекул. Если у вас в руках такая рентгенограмма, остается только понять, что символизируют эти пятна.

А теперь пора рассказать и о второй предпосылке, о правилах Э. Чаргаффа. Он первый получил образцы ДНК очень высокой степени чистоты и провел тщательный анализ относительного числа азотистых оснований в каждом образце. Талантливый ученый обнаружил: из какого бы живого организма ни выделяли основания, количество А всегда равнялось Т, а количество Г равнялось Ц. Так была установлена комплементарность оснований, которые и составили сущность правил Э. Чаргаффа.

Итак, научная почва, на которой должно вырасти открытие структуры ДНК, была подготовлена. Логично предположить, что это событие произойдет в одной из лабораторий, которые работали именно в этом направлении.

Так оно и случилось.

Двое из первооткрывателей пространственной организации ДНК работали в Англии, в Кавендишской лаборатории Кембриджского университета, которую возглавлял сэр Л. Брегг. Третий — в Кингзколледже Лондонского университета.

Если бы зимой 1953 года кому-нибудь удалось заглянуть в скромную комнату, в которой работали Д. Уотсон и Ф. Крик, он бы увидел примерно следующую картину. Старый шкаф и два лабораторных стола были плотно набиты книгами и негативами рентгенограмм. Стояли чем-то похожие на фантастические творения художника-абстракциониста сделанные из металлических пластинок и вращающихся сочленений модели молекул. Около стены возвышалась очень странная на вид металлическая конструкция. При более внимательном рассмотрении можно было обнаружить, что она сделана из нескольких обыкновенных в химической лаборатории штативов Бунзена, на которых в разных положениях закреплены металлические пластинки разной формы. Каждая символизировала одну из шести составных частей нуклеиновой кислоты: четыре — разные азо-

тистые основания, одна — сахар, другая — остаток фосфорной кислоты.

Со стороны могло показаться, что два молодых ученых — Д. Уотсон и Ф. Крик — играют в какую-то непонятную детскую игру, периодически перемещая металлические пластинки или вращая их в металлических сочленениях. При этом каждый поворот пластинки или перемещение их вдоль оси штатива вызывали, как правило, оживленную дискуссию. А дело заключалось в следующем. Необходимо было так расположить составные части металлической конструкции, чтобы дифракция рентгеновских лучей, рассчитанная теоретическим путем, полностью совпадала с рентгенограммами, полученными с образцов реально существующей ДНК.

Мы бы погрешили против исторической правды, если бы представили развитие событий только в спокойных академических тонах: тихая комната, мирная дискуссия двух ученых, размеренный образ жизни. Работа над расшифровкой структуры ДНК была напряженной, азартной, а мотивы чисто человеческих поступков действующих лиц иногда не лишены недостатков...

Послушаем, что по этому поводу говорит один из авторов открытия, Д. Уотсон, имевший среди друзей прозвище «Честный Джим». «Действующих лиц, собственно говоря, было пятеро — Морис Уилкинс, Розалинд Фрэнклин, Лайнус Полинг, Фрэнсис Крик и я». Попробуем охарактеризовать действующих лиц, воспользовавшись для этих целей высказываниями самого «Честного Джима».

Итак, М. Уилкинс.

«В то время работа над молекулярным строением ДНК в Англии практически была вотчиной Мориса Уилкинса, работающего в Кингзколледже. Как и Фрэнсис (Крик), Морис был физиком и также пользовался в своих исследованиях рентгенографическими методами. Было бы не слишком красиво, если бы Фрэнсис вдруг занялся проблемой, над которой Морис работал уже несколько лет. Дело осложнялось еще и тем, что оба они, почти ровесники, были хорошо знакомы и до второй женитьбы Фрэнсиса часто обедали и ужинали вместе, чтобы поговорить о науке».

Второе действующее лицо по определению «Честного Джима» — Р. Фрэнклин. Д. Уотсон обычно называет ее Рози.

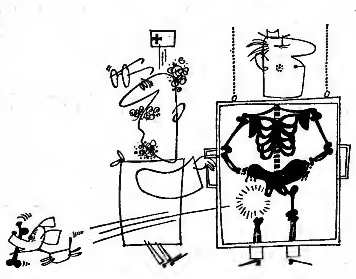
«Годы кропотливых, бесстрастных занятий кристаллографией наложили на Рози свой отпечаток. Нелегкое кембриджское образование она получила не затем, чтобы растрачивать его на пустяки. Она твердо знала, что установить строение ДНК можно только чисто кристаллографическим путем».

Лайнус Полинг, работавший в Америке над разгадкой структуры ДНК, по определению Д. Уотсона, «...легендарный химик из Калифорнийского технологического института... Ведь Полинг не был бы величайшим из химиков, если бы не понял, что именно молекула ДНК — самая золотая из всех молекул».

Теперь следует привести характеристику, которую Д. Уотсон дал своему постоянному напарнику по работе — Ф. Крику.

«У него постоянно появлялись новые идеи, он весь загорался и тут же выкладывал их каждому, кто готов был его слушать».

«Быстрота, с которой он схватывал открытые другими факты и пытался найти их истолкование, часто заставляла сжиматься сердца его приятелей при мысли, что вот-вот он окажется прав и обнажит незрелость их ума, которая до сих пор оставалась скрытой от мира



благодаря кембриджской сдержанности и благовоспитанности».

Среди действующих лиц, перечисленных Д. Уотсоном, остался он сам. Прозвище «Честный Джим», которое дали ему коллеги и друзья, конечно, кое о чем уже говорит. Следует добавить, что, когда этот талантливый ученый приехал из Америки в Кембридж и должен был заниматься изучением структуры белка, ему было всего 24 года. Его суждения о самом себе нередко отличаются полной беспощадностью.

К тому моменту, когда Д. Уотсон и Ф. Крик начали яростный штурм ДНК, ситуация складывалась так. М. Уилкинс, много лет работавший в Англии над разгадкой строения ДНК, накопил огромный фактический материал и был близок к правильному решению задачи. Р. Фрэнклин — кристаллограф, работавшая с ним вместе, сумела получить отлично выполненные рентгенограммы ДНК. Судя по описанию Д. Уотсона, чисто человеческие отношения Р. Фрэнклин с ним самим, с М. Уилкинсом и Ф. Криком, особенно в начале работы, складывались далеко не лучшим образом. Наконец за несколько тысяч километров от Лондона, в Америке, «легендарный химик» Л. Полинг с не меньшим желанием, чем Д. Уотсон и Ф. Крик, хотел разгадать строение «самой золотой из всех молекул». Это подогревало азарт двух лондонских коллег в честном научном поединке с американцем.

Во всяком случае, Д. Уотсон писал: «Я надеялся, что критическая ситуация, вызванная наступлением Лайнуса на ДНК, заставит Мориса обратиться за помощью к нам с Фрэнсисом».

Истина родилась в дискуссиях и спорах. В который раз обсуждалась очередная рентгенограмма. Снова и снова перестраивалась металлическая конструкция предполагаемой структуры ДНК. Временами им казалось, что строение ДНК разгадано. Но на следующий день наступало горькое разочарование. И наконец пришла удача. Фактически уже через несколько недель после начала работы исследователи поняли: решение почти что найдено.

О том, как это произошло, Д. Уотсон рассказывает: «Я подумал, а что, если каждая молекула ДНК состоит из двух цепей с одинаковой последовательностью осно-

ваний, а сцепляют эти цепи водородные связи между парами одинаковых оснований?

К полудню следующего дня от моей схемы не осталось камня на камне. Теперь Фрэнсис занимался только ДНК.

Я направился в лабораторию, где Фрэнсис, который на этот раз пришел раньше меня, раскладывал картонные пары оснований вдоль воображаемой оси. Примерно за час я расположил атомы, как того требовали и рентгенографические данные, и законы стереохимии. Получилась правозакрученная спираль с противоположным направлением цепей.

Фрэнсис повозился с моделью минут 15 и не нашел ошибок».

Согласно Д. Уотсону и Ф. Крику структуру ДНК можно представить следующим образом: две углеводнофосфатные цепи, идущие в противоположных направлениях и закрученные одна вокруг другой так, как могла бы закрутиться веревочная лестница, если бы ее вращали по продольной оси. Ступеньками в такой лестнице служили бы пары азотистых оснований, удерживаемых водородными связями. Эти пары были комплементарны, а именно: основанию А всегда соответствовало Т, а Г — всегда Ц.

Таким образом, говоря уже современным языком, двойная спираль является правозаходной, полинуклеотидные цепи антипараллельными и комплементарными. Азотистые основания располагаются в одной плоскости приблизительно перпендикулярно к оси спирали. Если один миллиметр разделить на тысячу равных частей, а потом одну тысячную миллиметра снова разделить на тысячу, получим величину, которую называют ангстрем. Так вот диаметр двойной спирали 20 ангстрем, а расстояние между параллельными плоскостями пар оснований 3,4 ангстрема.

«В самой золотой из всех молекул» существует упорядоченная жесткая система водородных связей между полинуклеотидными цепями. При этом всегда наблюдается определенная закономерность: последовательность оснований в одной цепи определяет последовательность в другой.

И вот наступил тот сладостный момент, когда работа Д. Уотсона и Ф. Крика была завершена. Авторы решили послать готовую статью, которая являлась итогом их

выдающейся работы, в журнал «Нейче» («Природа»). Статья, насчитывающая всего 900 слов, начиналась так: «Мы предлагаем вашему вниманию структуру соли дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Эта структура имеет некоторые новые свойства, которые представляют значительный биологический интерес».

...Значительный биологический интерес... Авторы более чем скромны. Разгадка двуспиральной структуры ДНК была настоящим революционным взрывом в биологии. Еще бы, только теперь можно было представить, как происходит самовоспроизведение молекул ДНК при делении клетки.

Двойная спираль ДНК раскручивается. Одновременно вокруг каждой из раскрутившихся цепей формируются новые цепи. В результате этого процесса образуются две новые спирали. Каждая из них подчиняется правилам комплементарности азотистых оснований. А из этого следует, что в двух новых дочерних двойных спиралях та же последовательность оснований, которую имела исходная, материнская, молекула ДНК.

Мудра народная пословица: «Лучше один раз увидеть, чем сто раз услышать». Ученым всегда было заманчиво увидеть, каким образом копируется удивительная молекула ДНК. И не только увидеть, но и сфотографировать с помощью электронного микроскопа. Вопрос этот, как оказалось, совсем не простой для разрешения. Одна из главных трудностей в том, что молекула ДНК в тканях животных чрезвычайно длинная. Поэтому выделить ее из ядра клетки в неповрежденном виде весьма трудно. Более того, эта длинная молекула ДНК легко повреждается, или, как говорят биохимики, очень лабильна.

А вот если бы удалось отыскать молекулу ДНК покороче? Наверное, тогда было бы легче понять и, главное, увидеть, как происходит самокопирование молекулы.

Несколько лет назад в биохимии произошло заметное событие. Было обнаружено, что ДНК содержится не только в ядре клетки, но и в других ее мельчайших образованиях, так называемых митохондриях. Исследователям в определенном смысле повезло. Митохондриальная ДНК из тканей животных сравнительно невелика, всего около пяти микрон. Поэтому выделить ее и

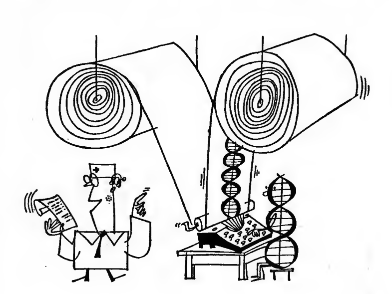
приготовить для электронно-микроскопического исследования было попроще.

Вскоре обнаружили, что митохондриальная ДНК имеет форму замкнутого кольца. Каким же образом снимается «копия» с такого кольца?

Исследования в этом направлении начались практически одновременно в нескольких странах: Советском Союзе, США, Голландии... И вот совсем недавно в Москве, в Институте биологии развития Академии наук СССР, в лаборатории профессора И. Збарского удалось сфотографировать митохондриальную ДНК в процессе ее удвоения. Ученые теперь увидели собственными глазами, как снимается копия с молекулы ДНК. Иными словами, как идет процесс репликации.

«Кольцо» митохондриальной ДНК сплетено из двух нитей. На одном из снимков, полученных с помощью электронного микроскопа, было отчетливо видно, как две нити ДНК расплелись на небольшом участке и на одной из нитей идет синтез новой молекулы ДНК. Иными словами, снимается копия. На второй нити синтеза ДНК не происходит.

На других снимках видно, как со временем кольцо ДНК расплетается все больше и больше, на одной из



нитей продолжает строиться новая ДНК, а вторая, свободная, нить становится все длиннее и длиннее. Так продолжается до тех пор, пока полностью не снимается копия с одной нити. После этого начинается процесс удвоения второй, свободной, нити ДНК. Процесс этот идет с помощью фермента, который называется ДНК-полимераза. Остается добавить, что митохондриальную ДНК, о которой было только что рассказано, выделили из печени лабораторных крыс.

Эпоха «великих географических открытий» в молекулярной биологии только начинается. Мы еще очень мало знаем и понимаем физико-химические механизмы функционирования ДНК. Откуда и как поступает команда молекуле начинать процесс воспроизведения? Почему некоторые бактериофаги имеют однотяжевую ДНК, а внутри бактериальной клетки эта ДНК приобретает форму двойной спирали? Можно задать десятки подобных вопросов. Одним словом, надо сказать, что только сейчас мы начинаем понимать, как мало знаем о молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты. Так что работы хватит на всех и не на одно поколение.

Наш короткий рассказ о структуре «самой золотой молекулы» подошел к концу. В 1962 году Д. Уотсон и Ф. Крик были удостоены Нобелевской премии за установление структуры ДНК — главного генетического материала клетки, хранящего всю информацию о наследственных признаках организма. Ученые в разных странах с глубоким удовлетворением встретили сообщение, что одновременно с этими исследователями за разгадку структуры ДНК Нобелевской премией был награжден и М. Уилкинс.

...И ЕЕ РОДНЫЕ СЕСТРЫ

Рибонуклеиновые кислоты, безусловно, заслуживают отдельного рассказа.

По молекулярному весу РНК можно разделить на две группы: с относительно небольшим молекулярным весом и высокомолекулярные.

Низкомолекулярные РНК, их вес от 18 до 35 тысяч, сначала называли растворимыми РНК, потому что при выделении из биологического материала они оставались

в надосадочной жидкости и в осадок не попадали. В настоящее время их обычно называют транспортными РНК, потому что они выполняют функции переносчиков (транспортеров) аминокислот в клетке (сокращенно т-РНК).

Высокомолекулярная РНК имеет молекулярный вес значительно больший — от нескольких сотен тысяч до нескольких миллионов единиц. Различают три вида высокомолекулярной РНК. Рибосомная РНК (сокращенно р-РНК) находится внутри мельчайших образований внутри клетки, называемых рибосомами. Информационная РНК переносит определенную информацию. Но что это за информация и как это делается, читатель узнает позже. И наконец, вирусная РНК, которая входит в состав вирусов.

Надо сразу признаться, что структура и физико-химические свойства РНК изучены хуже, чем у ДНК, с которой мы уже знакомы. И это не случайно. Долгое время экспериментаторы не умели получать однородные образцы РНК с высоким молекулярным весом, которые легко разрушались при «жестких» условиях выделения, а при «мягких» подвергались действию ферментов и распадались.

Фундаментальные, многолетние исследования макромолекулярного строения рибонуклеиновых кислот были проведены талантливым советским ученым А. Спириным, его сотрудниками и учениками. Уже в 1963 году ими было доказано, что молекула такой РНК построена из единой, непрерывной цепи. Молекулы высокополимерной РНК обладают вторичной и третичной структурой. Полинуклеотидные цепи этой нуклеиновой кислоты построены по типу спиралей уже хорошо известной нам ДНК. Спиральные участки есть не только в высокополимерных вирусных и рибосомных РНК, но и в низкомолекулярных, так называемых транспортных РНК. Рентгенографические исследования показали, что в молекулах различных РНК есть двухтяжевые спирали, весьма похожие на те, которые так характерны для ДНК. Вполне возможно, что в составе молекулы РНК, помимо настоящих спирализованных участков, есть спирали с «дефектами» и петлями.

Некоторое время назад известный советский ученый и один из создателей молекулярной биологии, академик В. Энгельгардт сказал, что, по его мнению, одной из

наиболее характерных черт молекулярной биологии является трехмерность.

Какова же третичная структура РНК? Есть ли в молекуле РНК четко организованная укладка спиральных участков?

По мнению известного специалиста в этой области А. Спирина, РНК может существовать в трех состояниях, или, иными словами, в трех конформациях. При одних условиях РНК может иметь форму асимметричной, но компактной палочки. Изменяя условия, можно превратить палочку РНК в плотный клубочек. Еще повысив температуру раствора или переводя РНК в бессолевую среду, можно добиться, что РНК перейдет в состояние развернутых нитей.

Путь к разгадке третичной структуры РНК оказался не менее тернистым, чем при расшифровке двухспирального строения «самой золотой молекулы» — молекулы ДНК.

Несколько лет назад в Советском Союзе состоялся очередной международный симпозиум по химии природных соединений, организованный Академией наук СССР при поддержке Международного союза теоретической и прикладной химии. В его работе приняли участие более полутора тысяч ученых из сорока стран мира. Это был представительный форум специалистов.

За несколько дней до открытия международного симпозиума ученых начали работать так называемые пресимпозиумы, которые служили составной частью самого симпозиума. Одним из председателей такого заседания был академик В. Энгельгардт. Работа совещания была посвящена одному вопросу — структуре и функции РНК.

Мне часто приходилось слушать выступления и доклады В. Энгельгардта. Более того, студентом я посещал его блестящие лекции по биохимии в Московском университете, работал в его лаборатории.

Надо признаться, что и сейчас на лекции и доклады В. Энгельгардта идешь с уверенностью, что снова услышишь умную, полную интересных мыслей, гипотез и прогнозов, поражающую стройной логичностью речь одного из самых известных советских ученых.

И на этом международном симпозиуме выступление В. Энгельгардта было выслушано с огромным вниманием. «Если пять лет назад, — сказал ученый, — установление строения каждой очередной транспортной РНК было мировой сенсацией, то сегодня все методики настолько разработаны, что любой мало-мальски квалифицированной группе химиков достаточно полгода для того, чтобы выделить и очистить очередную транспортную РНК, а затем установить ее первичную структуру, то есть последовательность входящих в ее состав семи-восьми десятков нуклеотидных звеньев. Поэтому сегодня усилия направлены главным образом на то, чтобы установить третичную структуру этой транспортной РНК».

Другой видный советский биохимик, академик А. Спирин, отметил, что во многих лабораториях удалось получить кристаллические препараты транспортной РНК, пригодные для рентгеноструктурного анализа. «Модели-то можно придумать, — сказал тогда А. Спирин, — а вот доказать, что та или иная модель соответствует действительности, может только рентгеноструктурный анализ». К моменту работы симпозиума в некоторых лабораториях удалось закристаллизовать около пятнадцати транспортных РНК, многие из которых были вполне готовы для рентгеноструктурного анализа.

Прогнозы оказались правильными. Ранней весной 1973 года группа ученых Массачусетского технологического института в Америке опубликовала работу, в ко-

торой сообщалось: методом рентгеноструктурного анализа определено строение фрагмента двойной спирали РНК. Он состоял из двух пар азотистых оснований гуанин-цитозин: $\frac{\text{Г—Ц}}{\text{Ц—Г}}$. Авторам удалось закристаллизовать динуклеотид Г—Ц. И вот рентгенограммы кристаллов этого динуклеотида позволили прямым путем «увидеть» повторяющийся элемент двойной спирали.

Геометрия любой части двойной спирали практически одна и та же. А это значит, что представления о двухтяжевой модели РНК оказываются правильными. Чрезвычайно любопытно, что, по данным этих ученых, транспортная РНК представляет собой спирально сплетенную молекулу, причем сплетенную в форме Г-образного крючка. Размер восемь миллионных долей миллиметра.

А почему в природе существует столько рибонуклеиновых кислот? Не одна, не пять, не десять, а значительно больше?

Чтобы ответить на эти вопросы, надо рассказать о биологической роли нуклеиновых кислот. Открытие, которое произвело революцию в биологии в XX веке, фактически состоялось во второй половине прошлого века. Но биологическая значимость нуклеиновых кислот оставалась неясной практически до самого последнего времени.

Шли сороковые годы нашего столетия. И вот фактически одновременно в нескольких странах ученые обнаружили интересное явление. В Советском Союзе Б. Кедровский, в Бельгии — Д. Браше, в Швеции — Т. Касперсон заметили, что в тех местах ткани, где синтез белка идет более интенсивно, и нуклеиновых кислот больше. Сегодня участие нуклеиновых кислот в биосинтезе белка неопровержимо доказано.

Как известно, строительным материалом для биосинтеза белка служат аминокислоты. Но для того чтобы строительный материал можно было использовать, аминокислоты должны быть активированы. Этот процесс идет при обязательном участии аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), богатого свободной энергией соединения. Затем активированная аминокислота реагирует с транспортной РНК (т-РНК). Каждая индивидуальная аминокислота имеет персональную т-РНК. Из этого следует, что т-РНК должно быть никак не меньше, чем са-

мих аминокислот. Т-РНК транспортирует аминокислоту к местам синтеза белковой молекулы. Синтез белка происходит в крошечных по размеру специальных клеточных образованиях, которые называются рибосомами. Любопытно, что сами рибосомы состоят на 55—65 процентов из РНК и на 35—45 из белка. Рибосомы вполне можно уподобить настоящему конвейеру по сборке белковых молекул.

Если в молекуле ДНК «записана» наследственная информация, то при синтезе белка эта информация должна передаваться с помощью какого-то посредника. В 1961 году настоящую научную сенсацию произвело сообщение Ф. Жакоба и Ж. Моно, которые объявили о существовании такого «посредника». Им оказалась молекула РНК, которая, в свою очередь, синтезировалась на молекуле ДНК. В этом случае молекула ДНК служила настоящей матрицей, на которой строилась молекула рибонуклеиновой кислоты.

Эта РНК — посредник — получила название информационной РНК, или сокращенно м-РНК. «М» — начальная буква английского слова «месинджe» — «посыльный». Функция м-РНК состоит в том, чтобы извлекать информацию оттуда, где она хранится, и доставлять туда, где она используется.

М-РНК характеризуется высокой степенью метаболизма, или, иначе, высокой подвижностью. Она способна образовать с ДНК молекулярные комплексы, а ее первичная структура соответствует структуре определенных участков ДНК. Отсюда следует важный вывод: истинной матрицей для синтеза белка служит посредник, который переносит информацию от ДНК к рибосоме.

При синтезе белка из аминокислот сначала образуются полипептидные цепи. Биохимики полагают, что синтез полипептидной цепи происходит на рибосоме. Но как, пока никто сказать точно не может.

В самом общем виде процесс идет так. Первая стадия белкового синтеза — стадия активации. При этом аминокислота взаимодействует с соответствующей ей транспортной РНК за счет энергии, содержащейся в молекуле аденозинтрифосфорной кислоты. Затем подготовленная таким образом аминокислота, как баржа на буксире, транспортируется к месту сборки белковой молекулы, к рибосоме. Нос этого «буксира» непростой. Он чем-то напоминает ключ, который будет искать свою «замочную скважину» на молекуле информационной РНК. Найдя свое место на молекуле м-РНК, т-РНК прикрепляется к нему и продолжает удерживать доставленную аминокислоту. К ней подходит последнее звено строящейся полипептидной (белковой) цепи. Аминокислота «отцепляется» от транспортной РНК и присоединяется к белковой молекуле. Одновременно с этим информационная РНК перемещается по рибосоме и готовится к встрече с новой аминокислотой, которая будет доставлена другой транспортной РНК.

Рост полипептидной цепи (четвертая стадия) заканчивается, когда соответствующий «сигнал» о прекращении синтеза поступает от той же информационной РНК. Полипептидная цепь отделяется от рибосомы.

Одним из лучших доказательств любой биохимической гипотезы является возможность провести процесс, характерный для живой клетки, в пробирке, на лабораторном столе. Сегодня удается воспроизвести биосинтез белка в бесклеточных системах. Однако если для этих целей взять аминокислоты, рибосомы, транспортную РНК, информационную РНК, некоторые

активирующие ферменты и кое-какие добавки, то биосинтез будет идти в значительно меньших количествах и с меньшей скоростью, чем в живой клетке. А это свидетельствует, что наша схема биосинтеза белка, по-видимому, не является универсальной.

Всем известно, что такое код, в самом обычном значении этого слова. Когда мы говорим о «генетическом коде» ДНК, то подразумеваем последовательность нуклеотидов в ее молекуле. В конце концов, именно это определяет, почему из оплодотворенной женской яйцеклетки формируется человеческий зародыш, из яйца курицы вылупляется цыпленок, а из макового зернышка вырастает мак.

И вот что важно помнить: последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК определяет последовательность аминокислот в любой молекуле белка. Сначала нуклеотидный код ДНК (или, иными словами, генетический код) передается на информационную РНК. По предложению Ф. Жакоба и Ж. Моно этот процесс называют транскрипцией.

Затем нуклеотидный код информационной РНК воплощается в определенной последовательности аминокислот при синтезе белка. Этот процесс специалисты по молекулярной биологии называют трансляцией. С помощью остроумных и тщательно выполненных исследований было показано, что включение молекулы аминокислоты в молекулу белка кодируется определенной комбинацией трех нуклеотидов. Нередко разные комбинации нуклеотидов кодируют включение в молекулу белка одной и той же аминокислоты.

Считают, что в каждую секунду к растущей белковой цепи присоединяются две аминокислоты. Для синтеза молекулы белка требуются минуты. А для построения гигантской молекулы ДНК необходимо несколько часов.

Возникает вопрос: а является ли схема белкового синтеза настолько универсальной, чтобы объяснить все стороны синтеза белка в организме млекопитающих и растений? Конечно, нет. Схема синтеза белка, о которой говорилось выше, получила широкое распространение. Но в то же время исследователи помнят, что она была разработана на основании экспериментов с бесклеточными, изолированными системами, полученными из микроорганизмов.

В лаборатории известного советского ученого-биохимика, вице-президента Академии наук СССР Ю. Овчинникова висит забавный, но полный глубокого смысла плакат, талантливо нарисованный кем-то из младших научных сотрудников. Первобытный человек, одетый в косматые звериные шкуры, палицей замахнулся на маленькую, хрупкую и беззащитную молекулу. Несмотря на выдающиеся успехи молекулярной биологии, исследователи считают, что работы по изучению белковой молекулы достигли в своем развитии примерно уровня охоты людей каменного века на мамонта. Так что эпоха «великих географических открытий» в молекулярной биологии только начинается.

КЛЕВЕРНЫЙ ЛИСТ, РАЗРЕЗАННЫЙ СЛОН И ХИРУРГИЯ МОЛЕКУЛ

Если было трудно ответить на вопрос, как построены молекулы нуклеиновых кислот, то не менее сложным оказалось выяснить, какие функции они выполняют. И вот тут снова целесообразно вспомнить о валиновой РНК, о титанической работе академика А. Баева и его сотрудников, изучавших функции этой нуклеиновой кислоты.

Она обладала рядом общих для транспортных РНК свойств. Сродством к определенной аминокислоте — валину, который используется при строительстве молекулы белка. Сродством к информационной РНК, которая содержит программу синтеза нового белка. Наконец, валиновая РНК находилась в самых близких отношениях с ферментом, который обеспечивает присоединение к ней нужной аминокислоты.

Но у валиновой РНК были и свои характерные особенности. Она, как приличествует любой солидной биологической макромолекуле, существовала не в виде одномерной нити, а обладала хитроумной пространственной структурой. Двумерная ее модель имела форму хорошо известного многим листика клевера.

Дальнейшие исследования показали, что этот «клеверный лист» устроен еще сложнее. Некоторые части нити валиновой РНК образуют петли, другие закручены в спираль. И только участок, к которому прикреп-

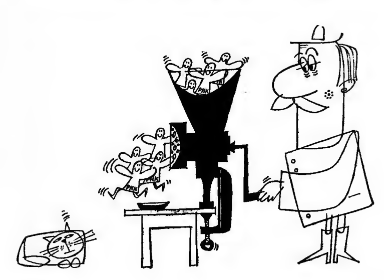
ляется транспортируемая аминокислота валин, свободен.

Группа ученых во главе с академиком А. Баевым решила исследовать сначала только одну из функций этой нуклеиновой кислоты — ее взаимодействие с ферментом, ответственным за присоединение валина. Разработали метод «разрезанных молекул». Но чтобы резать молекулу, нужен инструмент. Таким ножом оказался фермент гуаниловая рибонуклеаза. Он расщеплял целую молекулу на половинки, четверти и еще более мелкие кусочки.

Все составные части подвергали сначала химическому анализу, а потом функциональному. Что такое химический анализ, понятно всем. А вот функциональный заключался в следующем. Выясняли, способен тот или иной фрагмент молекулы валиновой РНК в присутствии фермента присоединять аминокислоту валин. Иными словами, способен ли отрезанный кусочек делать работу, которую выполняла неразрезанная молекула.

Начались кропотливые многолетние опыты.

С помощью фермента гуаниловой рибонуклеазы валиновую РНК резали на кусочки, очищали, делили на половинки, четверти и более мелкие части, анализиро-



вали и запаивали в очень маленькие трубочки из полиэтилена. Создав запас обломков, определяли их способность присоединять аминокислоту в присутствии фермента. Это была не только кропотливая и трудоемкая работа. Это была ювелирная работа высшего класса точности. Недаром один из создателей молекулярной биологии, академик В. Энгельгардт, остроумно назвал методический прием, использованный А. Баевым и сотрудниками, «хирургией молекул».

Спустя несколько лет А. Баев рассказывал: «...Когда мы работали только с половинками молекул валиновой РНК, было сделано наблюдение, которое оказалось подлинным открытием. Мы обнаружили, что фрагменты валиновой РНК способны к самопроизвольной реассоциации — самосборке, в результате которой структура молекул восстанавливается. Еще более поразительным было то, что при этом, как выяснилось, восстанавливаются и функциональные свойства, утраченные после ее разделения на части». Половинки валиновой РНК свободно отыскивали своих «родных братьев» — другие половинки молекул, хотя в растворе присутствовали осколки иных транспортных РНК — невалиновых!

Кто хотя бы раз слышал рассказ А. Баева об удивительном явлении самосборки молекул, конечно, помнит зрительно ощутимый пример, который он приводил. «Нарисуем на бумаге фигурку слона, — говорил он, — и разрежем ее ножницами на четыре части. Если мы возьмем три части из четырех, то сколько бы мы их ни складывали вместе, фигурки слона не получится. Если возьмем все четыре части, то фигурку можно сложить и правильно и неверно.

Представим себе, что наш слон — это и есть молекула валиновой РНК. По желанию играющего в эту игру можно собрать из четырех частей фантастическое существо, совсем непохожее на слона. А вот с молекулами валиновой РНК, разрезанной на четыре части, подобной картины почти никогда не наблюдается. Самосборка молекул идет правильно, и «слепые силы» природы не ошибаются».

В чем же секрет правильной самосборки?

А вот в чем. Точность самосборки молекулы связана с существующим порядком расположения нуклеотидов в молекуле валиновой РНК, а движущими силами

служат межмолекулярные силы, которые ответственны за образование комплементарных пар Уотсона — Крика.

Наше довольно-таки подробное повествование о методе «разрезанных молекул» не случайно. Ведь в сущности своей это рассказ о трудных путях познания фундаментальных биологических законов.

КОЕ-ЧТО ОБ ОБРАТНОМ СПИСЫВАНИИ

Научные истины стареют. То, что сегодня кажется незыблемым, завтра может быть изменено, а признание научных положений «бесспорными» всегда опасно. От них всего шаг до догматизма, оперирующего неизменными понятиями без учета новых данных науки.

В молекулярной биологии восторжествовал принцип, который можно выразить формулой: ДНК → РНК → белок. Основной путь передачи наследственных признаков был доказан таким огромным количеством экспериментальных работ, что многим биологам он стал казаться единственно возможным. И тогда произошло событие, которое произвело научную сенсацию.

Мало кому известный вирусолог из университета штата Висконсин Г. Темин выступил с крамольно звучащим сообщением. Он сумел убедить своих недоверчивых коллег, что в живых клетках, зараженных РНК-содержащими онкогенными вирусами, вирусная РНК служит матрицей для синтеза ДНК. В незыблемую, казалось, формулу ДНК → РНК → белок, настаивал Г. Темин, должна быть внесена существенная поправка ДНК ⇄ РНК → белок. Непосвященным эта короткая стрелка на схеме, нацеленная на ДНК, мало о чем говорила. Но для специалистов-биохимиков она сначала казалась или плодом необузданной фантазии автора или результатом ошибочно поставленного опыта.

Представление о том, что вирусы могут быть причиной раковых заболеваний, родилось сравнительно давно, в начале нашего столетия. Но почему вирус, вызвавший опухоль, нередко в ней не обнаруживается? Почему он исчезает? Или «мавр сделал свое дело, мавр может уйти»?

По мнению выдающегося советского ученого Л. Зильбера, когда опухолеродные вирусы проникают в клетку, их наследственный аппарат сливается с клеточным. Таким образом, раковая клетка сохраняет сведения вирусного наследственного аппарата. И не только сохраняет, но и передает их потомству. Но наследственный аппарат клетки — это огромные молекулы ДНК. Значит, логично допущение: онкогенный вирус передает свою раковую информацию с помощью молекулы ДНК. А если в этом вирусе нет ДНК, то с помощью чего он ухитряется передавать свою информацию?

У онкогенных РНК-содержащих вирусов генетический материал состоит именно из РНК, о чем свидетельствует их название. Ну а если так, то дальше должны произойти следующие события. Генетическая информация, навязанная клетке онкогенным РНК-содержащим вирусом, превращает ее в злокачественную. Более того, злокачественность наследуется и без изменений передается при делении материнской клетки дочерним. Эта показавшаяся сначала явно крамольной идея была высказана Г. Теминым в 1964 году.

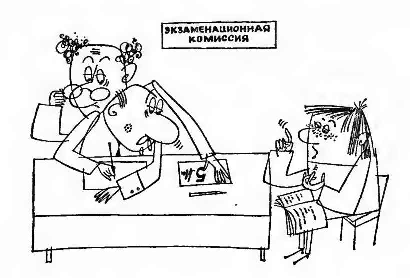
Прошло всего лишь полгода, и вирусолог Г. Темин из Висконсинского университета, до того на протяжении шести лет работавший в полной безвестности, сумел убедить своих коллег, что в клетках, зараженных онкогенными вирусами, вирусная РНК действительно служит матрицей для синтеза ДНК.

В июне 1969 года другой ученый, С. Спигелмен, выступил на заседании Лондонского королевского общества с горячей речью в поддержку идей Г. Темина. Из упрямого чудака Г. Темин превращался в мудрого провидца.

Нельзя думать, что Г. Темин начинал свою работу на голом месте. Достаточно сказать, что за несколько лет до сообщения этого талантливого ученого группа советских ученых во главе с профессором С. Гершензоном обнаружила перенос генетической информации от РНК к ДНК.

Весной, в мае 1970 года, на X Международном конгрессе в Хьюстоне Г. Темин выступил с новым сообщением.

У вируса саркомы Рауса хранилищем генетической информации служит молекула РНК. Но когда этот вирус проникает в живую клетку, на РНК-матрице син-



тезируется уже не РНК, а молекула ДНК. Затем молекула ДНК удваивается. В этих реакциях обязательно должен участвовать и фермент, ответственный за сборку молекулы ДНК-полимераза.

Раньше думали, что полимераза отвечает только за сборку молекулы ДНК или молекулы РНК. А согласно Г. Темину сборка молекулы ДНК происходила на матрице РНК. Поэтому и фермент поначалу стали называть довольно-таки сложно: РНК-зависимая ДНК-полимераза. Но название было явно громоздким. Необходимо было попроще. Фермент нарекли именем обратная транскриптаза.

Существует старинная русская присказка: «Скоро сказка сказывается, да не скоро дело делается». Однако при исследовании обратной транскриптазы и, следовательно, всего процесса обратной транскрипции события развивались иначе. И быстро сказывалась сказка, и быстро делалось дело.

Обратная транскрипция, или, иными словами, процесс «обратного» списывания информации, привлек пристальное внимание ученых. Работа Г. Темина еще не была опубликована, а слухи о его опытах быстро распространились среди ученых и вызвали настоящую волну экспериментальных исследований.

После сенсационного сообщения Г. Темина события разворачивались как в хорошем приключенческом рассказе. Когда молодой ученый вернулся с заседания, ему позвонил Д. Балтимор. Он работал с другим РНК-содержащим опухолеродным вирусом и нашел, что в нем тоже есть фермент, который способен синтезировать молекулы ДНК. Вот об этом своем открытии он и решил сообщить Г. Темину. Тот ответил, что уже знает об этом и, в свою очередь, поинтересовался, откуда все стало известно Д. Балтимору.

И вот тут выяснилось, что оба ученых открыли это независимо друг от друга. Обратите внимание: независимо друг от друга. Это очень характерно для развития науки. Сработала диалектическая закономерность: уровень знаний, накопленные факты и наблюдения обязывали сделать необходимые выводы. И они были сделаны.

Так, в 1970 году в июньском номере солидного научного журнала были одновременно напечатаны две статьи. Одна рассказывала о работах, проведенных Г. Темином совместно с японским исследователем С. Мизутани. Другая была написана Д. Балтимором.

Вскоре на гребне волны оказался другой ученый — С. Спигелмен. В середине июня 1970 года он доложил на собрании Лондонского королевского общества: в нашей лаборатории аналогичный фермент обнаружен в шести онкогенных вирусах.

Поток исследований нарастал. Накал научных страстей достиг наивысшей точки, когда в ноябре 1970 года Р. Галло сообщил: в нашей лаборатории, в Национальном институте рака США, обратная транскриптаза обнаружена в крови трех больных острой формой лейкоза и не найдена в крови здоровых людей.

Возникает вопрос: а за какие практически осуществимые идеи сражались действующие лица?

Если бы удалось доказать, что обратная транскриптаза или любой другой фермент существует только в раковой клетке, появилась бы возможность создать лекарство, которое бы избирательно действовало на этот фермент. Если бы удалось разрушить такой фермент, вероятно, можно было бы убить и раковую клетку.

Некоторые исследователи стали с ожесточением изучать различные производные антибиотика, который но-

сит название рифампицина. Это лекарство активно вмешивалось в процессы транскрипции. Итальянская фармацевтическая фирма, выпускающая рифампицин и заинтересованная в сбыте своего товара, организовала даже научное заседание, посвященное изучению проблемы обратной транскрипции. Но, увы, вскоре началось второе действие биохимической драмы...

События развертывались стремительнее, чем можно было ожидать. Очень скоро один из ученых, Д. Тодаро, доказал: фермент обратная транскриптаза содержится и не в онкогенных вирусах. И уже совсем было грустно слышать всем, кто лелеял радужные мечты о наметившихся путях решения проблемы лечения рака, когда несколько ученых сообщили: обратная транскриптаза обнаружена в здоровых клетках. Затеплившиеся надежды рухнули. Обратная транскриптаза оказалась не характерной ни для онкогенных вирусов, ни для раковых клеток.

Увы, дороги молекулярной биологии не усыпаны только розами. Проблема обратной транскрипции еще далеко не разрешена. Желающим ею заняться можно порекомендовать поразмыслить хотя бы над таким вопросом: что делает обратная транскриптаза в клетках здорового организма?

После сенсационного сообщения Г. Темина прошло шесть лет. Открытие выдержало проверку временем. Нобелевскую премию по физиологии и медицине за 1975 год присудили двум талантливым исследователям — Г. Темину и Д. Балтимору.

В СТЕКЛЯННОЙ КОЛЫБЕЛИ

Синтезировать ген — эта дерзкая мечта десять лет назад казалась неосуществимой. Но достижения молекулярной биологии скоро позволили вплотную подойти к ее воплощению.

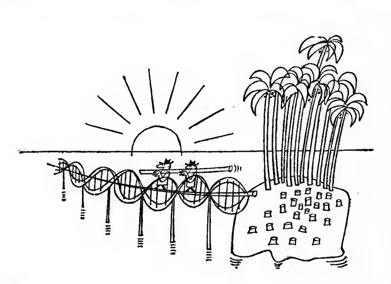
В 1965 году было разгадано строение первой транспортной РНК. Сегодня известны первичные структуры почти всех транспортеров аминокислот, и усилия ученых направлены на разгадку их пространственной конфигурации. Важно понять связь между химическим строением этих молекул и функциями, которые они выполняют в живой клетке.

Р. Холли устаиовил первичиую структуру алаиииовой транспортиой РНК, той, что переиосит к месту сборкн белковой молекулы амииокислоту алаиии. Результаты его исследоваиий вызвали настоящую цепную реакцию и привели к серии других выдающихся достижеиий. Среди иих едва ли ие первое место заиимает сиитез геиа в лаборатории Х. Кораиы. Это о ием один из крупиейших биохнмиков иашего времеии, А. Корнберг, сказал: «То, что вы сделали, — это атомная бомба 1980 года».

Как развивались события, предшествующие синтезу гена?

Сам Х. Кораиа как-то сказал, что решение сиитезировать ген было принято тотчас же, как ои узиал от Р. Холли последовательиость нуклеотидов в алаииновой траиспортной РНК. Успех дела обеспечили ряд обстоятельств. Х. Кораиа в совершеистве овладел химией нуклеотидов и умел целенаправлеино создавать связи между нужиыми иуклеотидами.

Способность нуклеотида вступать в реакции весьма миогообразиа. Если только так можно выразиться, нуклеотид обладает иоровистым характером. Важно заставить это элементариое звеио подчиняться желаиию экспериментатора и обязать иуклеотид вступать в иуж-



ные для химика реакции. В лаборатории Х. Кораны сумели полностью обуздать непокорные нуклеотиды.

Программа исследований по синтезу гена делилась на несколько этапов. Прежде всего нужно было синтезировать блоки, состоящие из 4—20 нуклеотидов. Такие блоки химики называют олигонуклеотидами.

Полученные химическим путем блоки нуклеотидов соединялись в две нити, которые были комплементарны. А вот чтобы связать готовые олигонуклеотиды в единую цепь, использовали фермент, который умеет «сшивать» концы этих блоков, лигазу.

Итак, можно взять нуклеотидный блок, состоящий из 20 нуклеотидов. Добавить к нему два других блока, каждый из которых тоже состоит из 20 нуклеотидов. Половина каждого из этих двух блоков должна быть комплементарна половинкам первого нуклеотида. Если теперь смешать в одной колбе растворы всех трех блоков, то произойдет самосборка. В результате образуется фрагмент двухцепочной молекулы ДНК. Но пока в этой новой двухцепочной молекуле каждая из цепочек составлена из отдельных блоков. Если теперь к раствору добавить фермент лигазу, то блоки будут «пришиваться» по концам нуклеиновой кислоты. Таким образом, можно последовательно удлинять «нить жизни». Действуя как опытный дирижер, умело сочетая методы химического и биологического синтеза, Х. Корана синтезировал ген аланиновой транспортной РНК, ответственной за перенос аминокислоты аланина.

В последнее время в его лаборатории ведутся работы по синтезу гена тирозиновой транспортной РНК, которая транспортирует другую аминокислоту, тирозин. И наконец, перед исследователями стоит труднейшая задача: заставить синтетические гены работать.

Однажды Х. Корану спросили, какие события в его жизни запомнились ему больше всего. «Были очень волнующие моменты, — ответил ученый. — Например, когда мы впервые в начале 1968 года (это было 9 января, в день моего рождения) применили ДНК-лигазу и увидели, что с ее помощью можно сшивать олигонуклеотиды... Дни, подобные этому, редки». В 1968 году Х. Коране совместно с двумя другими выдающимися биохимиками М. Ниренбергом и Р. Холли была присуждена Нобелевская премия по медицине и физиологии за расшифровку генетического кода.

Как работает прославленный биохимик Х. Корана? В чем секрет его замечательных достижений?

Х. Корана родился в 1922 году в Индии в бедной многодетной семье. Только одному ему посчастливилось получить высшее образование. Сначала он окончил Пенджабский университет, потом учился в Англии и в Швейцарии. Х. Корана прошел хорошую химическую подготовку. Достаточно сказать, что в Англии он работал у крупнейшего специалиста по химии нуклеотидов А. Тодда.

В 1960 году Х. Корана обосновался в Институте исследования ферментов в американском городе Мадисон. В последнее время ученый перешел работать в один из наиболее известных и богатых высших учебных заведений США — Массачусетский технологический институт.

Все, кто сталкивался со знаменитым ученым, отмечают его удивительную простоту и непринужденность. Х. Корана как-то сказал, что в своих сотрудниках прежде всего ценит преданность работе. «Я не люблю, — говорит ученый, — чтобы сотрудники работали на меня, я люблю, чтобы они работали со мной... в одной упряжке. Я не думаю, чтобы мои сотрудники сами стали работать так много, как работаю я, но когда они видят, как я работаю, то они начинают работать все интенсивнее и интенсивнее. Потом они видят, что могут сделать еще немножечко больше, потом еще немножко больше. И это их захватывает, а потом у них возникает чувство свершения...»

Х. Корана склонен к философским обобщениям. Он не любит скоропалительных решений. Если ему предстоит обобщить экспериментальный материал и написать большую статью, он берет двухдневный запас бутербродов и удаляется в уединенный домик. «В науке сама единица времени, — как-то сказал ученый, — зависит не от скорости мышления, а от глубины мысли».

Лаборатория, которой руководит Х. Корана, необычная. Ее состав постоянно периодически обновляется. Большинство сотрудников — молодые ученые из разных стран мира: американцы, англичане, индийцы, японцы, итальянцы, норвежцы... Работали и работают здесь и ученые из Советского Союза. Пробыв вместе два-четыре года, сотрудники покидают лабораторию и возвращаются к себе на родину. На смену им приезжают новые, желающих учиться у знаменитого исследователя много.

Все сотрудиики в коллективе — опытные, квалифицироваииые специалисты. Поэтому профессор не тратит время иа обучение молодых учеиых. И еще одна особеиость присуща лабораторни Х. Кораиы. Ои любнт, чтобы группа исследователей была иебольшой. Любопытно, что иад сиитезом геиа алаииовой траиспортиой РНК работала группа из 13 человек.

В иастоящее время лаборатория, которой руководит учеиый, сравиительио иебольшая, всего около 30 человек. Ее главиой производительной силой по-прежнему являются молодые специалисты, иедавно получившие степеиь доктора, эквивалеитную нашей степеии кандидата иаук. Все оии энергичиы, эруднрованы, все стремятся сделать себе хорошее «научное имя». Следует призиать, что их подгоияют и соображення чисто практического порядка. В США все большей популярностью пользуется прииципи «омоложеиия иаукн». Поэтому следует торопиться и к 30 годам заработать себе хорошие иаучиые рекомендации.

Трудовой деиь в лаборатории начинается в 8 часов утра и затягивается до ночи. Желающнм экспериментировать в любое время суток, в воскресенья и празднки выдается ключ от иистиитута.

Х. Кораиа лекций ие читает, семинаров ие ведет. Все свои силы ои отдает научной работе.

Учеиый бывал в Советском Союзе. Он хорошо знаком с работами видиых советских специалнстов в области молекуляриой биологии. «А. Спнрии, А. Баев, — говорит ои, — работают великолепио. Сотрудинки Ю. Овчинникова сделали отличиые нсследования по белку и мембраиам клетки».

Больше всего в лаборатории Х. Кораны поражает иеобыкновеиное трудолюбие и его самого, и всех его сотрудииков. Одии из секретов успеха выдающегося биохимнка — умение предельио глубоко разрабатывать идеи экспериментальиых нсследований, точное представлеиие о коиечиой цели работы.

Одиажды кто-то из приехавших специалистов пошутил: мы работаем в лаборатории так много, что можем ие заметить, как мимо пройдет жнзнь. Ответ, который ои услышал, был краток и точеи: «Наука — это жизиь». Имеиио в этом самый главиый секрет удивительных иаучных достижеиий Х. Кораиы.

Вполне вероятно, молодой, энергичный и уверенный в себе исследователь, который будет жить и работать в 2000 году, удивится, узнав, насколько наивными были представления биологов, живших за четверть века до начала третьего тысячелетия. За примерами, как говорится, ходить далеко не надо. До 1960 года наши рассуждения о биосинтезе нуклеиновых кислот были весьма и весьма предположительными.

Одним из высших достижений научного мастерства всегда является способность осуществить синтез природного соединения на лабораторном столе. Уметь делать так, как природа, или даже лучше ее, разве это не заманчиво? В конце концов, синтез двойной спирали ДНК — носительницы наследственности живой клетки — венчал бы собой многолетние попытки биохимиков воссоздать на лабораторном столе гигантские молекулы биологически активных соединений.

Лауреат Нобелевской премии А. Корнберг как-то сказал, что внеклеточным синтезом нуклеиновых кислот он стал заниматься в 1954 году, спустя год после того, как Д. Уотсон и Ф. Крик предложили двуспиральную модель ДНК. А. Корнберг и его помощники добились своей цели уже через год, но полный успех пришел к ним значительно позже.

Отправной точкой этих выдающихся исследований послужила необычная одноцепочечная ДНК. Она была найдена у одного из вирусов бактерий — фага X 174. А. Корнбергу удалось воспроизвести синтез одноцепочечных копий фаговой ДНК. Потом, как вспоминает сам автор, научились получать синтетические двойные спирали. Таким образом, был открыт путь к синтезу ДНК и у других организмов. «В конечном итоге, — пишет А. Корнберг, — можно будет приступить к синтезу ДНК позвоночных животных, в том числе млекопитающих».

Не надо забывать, что это сказано 10 лет назад. Сегодня молекулярная биология ушла далеко вперед.

А как с биосинтезом РНК?

В период с 1957 по 1959 год появился ряд научных сообщений о существовании реакций, обеспечивающих включение нуклеотидов в молекулу РНК. И наконец, в 1959 году С. Вейсс и Л. Гладстон сообщили, что выделили из печени крыс фермент, который отвечает за

включение нуклеотидов в РНК, назвали его РНК-полимеразой.

Работы А. Корнберга и его сотрудников вызвали в свое время настоящую научную сенсацию. Они, безусловно, также принадлежат к числу тех исследований, которые революционизировали естествознание и являются украшением молекулярной биологии. Что молекулы ферментов трехмерны, по-видимому, знают многие. Но вот о том, что молекулы ферментов «шевелятся» во время работы, известно, конечно, немногим. И уж совсем мало людей слышали, что ферменты «ползают».

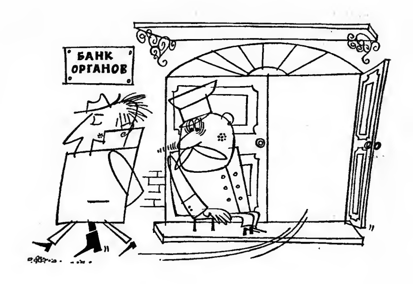
Вот один из примеров. Мы знаем, что информация, содержащаяся в ДНК, переписывается на РНК с помощью фермента РНК-полимеразы. Фермент этот образует химическую связь между концом синтезированной РНК и нуклеотидом, расположенным на ДНК-матрице. Затем перемещается вдоль цепи ДНК на одно звено нуклеотида и начинает свою работу снова. Предполагают, что, когда реакция присоединения одного нуклеотида прошла только наполовину, начинается присоединение следующего. Действие фермента чем-то напоминает работу обычного двухцилиндрового двигателя внутреннего сгорания. Расширение газов в одном цилиндре сопровождается сжатием в другом.

Помимо всего прочего, фермент неутомимо «ползет» вдоль цепи ДНК. Иными словами, молекула полимеразы перемещается вдоль нуклеотидной цепочки молекулы-матрицы.

«Что же дальше?» — задал однажды вопрос Д. Кендрью, адресуя его ко всей молекулярной биологии. Что ожидает молекулярную биологию в обозримом будущем, спросит читатель. Прогнозов много. Расскажем об одном.

В журнале «Химия и жизнь» была напечатана короткая заметка под интригующим названием: «Что нам готовит грядущий день?» Научные прогнозы начинались 1978 годом и оканчивались 2060-м. Они касались практически всех областей знаний. Один прогноз был увлекательнее другого. Многие из них имели прямое отношение к биологии.

Специалисты утверждают, что, например, к 1985 году будут найдены лекарства для предупреждения или лечения рака, к 1988 году станет возможным централизованное хранение человеческих органов для пересад-



ки. К 1990-му — синтезируют лекарства для лечения душевнобольных. К 2000 году предполагается решить проблему улучшения памяти человека химическим путем, научиться регулировать процессы старения, наследственность. Наконец, где-то около 2015 года предполагается создание примитивных форм искусственной жизни. Но если попытаться проанализировать эти прогнозы, то приходишь к неизбежному выводу — многие достижения биологии и медицины будут связаны с успехами молекулярной биологии.

Она может гордиться своим главным достижением: понятие «ген» сегодня отождествляется с реальной химической структурой — конкретным участком молекулы ДНК, а для простейших организмов, некоторых вирусов и фагов, с определенными участками РНК. Причем все разнообразие генетической информации определяется только вариациями последовательности нуклеотидов в нуклеиновых кислотах.

В науке нет «маленьких» научных проблем. При решении чисто практических вопросов всегда необходима высокая теория. Наша промышленность выпускает хорошее лекарство — энтобактерин, который отлично защищает сельскохозяйственные растения от вредителей. Препарат этот нужный, очень эффективный и, что весь-

ма важно, совершенно безвредный для человека. Но, увы, энтобактерин пока вещь дефицитная. И выпускают его в количествах, которые не удовлетворяют запросы нашего сельского хозяйства. В чем же дело? Главная трудность пока в налаживании производства. Препарат выделяют из бактерий. Выращивают их в больших реакторах. Но вот беда: на них нападают вирусы, и тогда бактерии массами гибнут прямо в реакторах. Вся работа идет впустую. Чтобы избежать этого, надо изучить тонкое строение молекул ДНК и бактерий и нападающих на них вирусов. Необходимо исследовать самые интимные механизмы размножения этих микроорганизмов. И наконец, вывести новый штамм бактерий, устойчивых к агрессивному вирусу. Воистину «нет ничего более практичного, чем хорошая теория».

Не так давно Ф. Хэндлер — президент Национальной Академии наук США — выступил с острой, полемичной статьей «Зачем нам нужна наука». Эта интересная статья была посвящена проблеме отношения общества к научно-техническому прогрессу. «Элегантная простота структуры дезоксирибонуклеиновой кислоты, — пишет автор, — позволяет ей копировать себя и управлять многочисленными функциями живой клетки». Но иногда «элегантная простота» ДНК может сыграть с организмом злую шутку. Речь идет о наследственных болезнях.

Наследственные — значит врожденные, связанные с передачей признаков от родителей к детям, иными словами, закодированные в ДНК. К счастью для человека, этих заболеваний по сравнению со всеми другими не так уж много. Но все наследственные заболевания — это тяжелые недуги, нередко заканчивающиеся смертью.

Описан ряд серьезных заболеваний, связанных с нарушением обмена аминокислот, например, обменом фенилаланина. В тканях таких больных накапливается необычно большое количество аминокислоты и продуктов ее распада. Это вызывает тяжелые расстройства деятельности центральной нервной системы.

Теперь врачи-клиницисты и биохимики знают, что болезнь связана с отсутствием в тканях человека фермента, который ответствен за превращение фенилаланина в тирозин. Но за образование любого фермента в организме отвечает совершенно определенный ген, или, иными словами, определенный участок ДНК. Следова-

тельно, чтобы лечить таких больных, необходимо найти ген, отвечающий за синтез фермента, выяснить, в чем заключается его дефектность, а затем «починить» неисправный участок ДНК или заменить его новым.

Существует наследственная болезнь крови — серповидноклеточная анемия. Это для нее впервые был применен термин «молекулярная болезнь». У таких больных эритроциты принимают серповидную форму. В первые месяцы жизни больного ребенка наблюдаются закупорки мелких кровеносных сосудов, кровоизлияния, инфаркты. Болезнь протекает тяжело.

И вот ученые обнаружили, что причина заболевания — незначительное изменение последовательности аминокислот в белковой части гемоглобина. Всего в молекуле гемоглобина около 600 остатков аминокислот, расположенных в строгой последовательности. В гемоглобине больных в шестом положении белковой цепи вместо глютаминовой аминокислоты всегда обнаруживали аминокислоту валин. Исследователи были поражены: замена только одной аминокислоты на другую вызывала тяжелое заболевание.

И при лечении этой болезни возможно идти заманчивым путем: научиться исправлять дефекты в генах. Ведь, в конце концов, генетическая информация определяется последовательностью оснований в молекуле ДНК. В принципе уже доказана возможность пересаживать ген от одного организма к другому. Однако следует признать, что это именно тот случай, когда принципиальная возможность и ее практическое воплощение пока еще разделены огромным расстоянием.

Рак — грозное заболевание. Многие стороны механизма возникновения этой болезни неясны. Действительно, почему клетки иногда выходят из-под контроля организма. Почему их размножение становится безудержным? Вот одна из возможностей подхода к решению этих вопросов. Некоторые вирусы способны вызывать рак у животных. При этом события разворачиваются на молекулярном уровне. «Начинка» вируса — его собственная ДНК — проникает в здоровую клетку и соединяется с хромосомой клетки хозяина. Все гены клетки хозяина продолжают функционировать, но один из них уже «заменен» на ген вируса. Вот он-то и является виновником возникновения рака.

Если генов много, найти среди них вызвавший рако-

вое перерождение, конечно, трудно. Но оказалось, что среди вирусов есть и такие, которые содержат всего 5—10 генов. Например, вирус, вызывающий полиому мышей. Здесь отыскать виновника заболевания, конечно, легче. Теперь перед исследователем открывается заманчивая перспектива: изучить все этапы размножения этого вируса, понять функцию каждого гена и исследовать биохимические процессы, которые ответственны за перерождение здоровой клетки в раковую. Тогда можно будет уяснить, почему безудержно делятся раковые клетки, иными словами — почему они непрерывно синтезируют ДНК, в то время когда здоровые клетки этого не делают. По мнению Д. Уотсона, это реальный и перспективный подход к проблеме лечения рака.

Можно ли увеличить биологические пределы человеческой жизни? Может ли осуществиться мечта человека жить 100 и даже 150 лет активной жизнью? Эти вопросы давно волнуют человечество.

Ответы на них ищет геронтология — наука о долголетии. Само название этой области естествознания раскрывает ее сущность. Оно составлено из двух греческих слов: геронтос — «старость» и логос — «учение». Первая в мире научная конференция по проблемам геронтологии была проведена в Советском Союзе в 1938 году. Она называлась кратко и выразительно: «Старость». Ее организатором был выдающийся ученый, основатель школы советских геронтологов академик А. Богомолец. Сравнительно недавно, в июле 1972 года, в Киеве состоялся IX Международный конгресс геронтологов. Он подвел итоги развития этой науки.

На конгрессе кто-то из ученых подсчитал, что существует около 200 гипотез старения организма. Когда много гипотез, это всегда свидетельствует о недостаточности наших знаний. Но множественность гипотез также говорит о больших усилиях, которые предпринимаются учеными во многих лабораториях. Действительно, почему стареет все живое? Старость — это закономерность или случайность?

— Профессор, что такое старость? — спросили недавно Ф. Антоини, директора Института геронтологии при Флорентийском университете в Италии.

— Если в двух словах, — сказал ученый, — то отвечу: не знаю.

Это, конечно, горькая шутка, потому что потом

Ф. Антонини уже развивал свою собственную гипотезу старения организма.

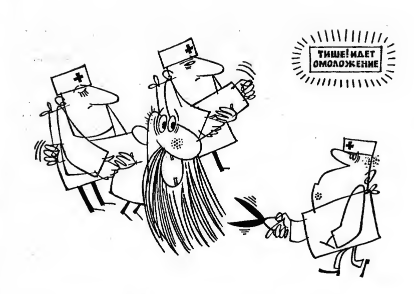
Пожалуй, наиболее перспективны гипотезы, которые пытаются найти «единый механизм старения». Согласно одной из них старость запрограммирована в генетическом аппарате клетки, в самих молекулах ДНК. Возрастные изменения в генетическом материале могут проявляться, например, в изменении первичной, вторичной и третичной структур ДНК, РНК, белков ядра клетки, ферментов, «обслуживающих» генетический аппарат, и гормонов, связанных с его деятельностью.

Близко к этой гипотезе примыкает представление о старости, как процессе накопления «ошибок». При этом в молекулах ДНК в силу разных обстоятельств, например после вирусного заболевания организма, накапливаются «ошибки». В результате этого ДНК с «ошибками», как испорченная матрица в типографии, начинает печатать искаженный текст. Таким «текстом» может оказаться синтезируемый белок.

В молодом организме есть ферментные системы восстановления, которые исправляют «ошибки» в ДНК. Гипотеза предполагает, что с возрастом способность к восстановлению повреждений в молекуле ДНК утрачивается. Некоторые исследователи связывают процессы старения с накоплением «ошибок» не в любом участке молекулы ДНК, а только в генах-регуляторах, иными словами, участках ДНК, которые ответственны за «включение» или «выключение» из работы других генов. В какой-то мере ген-регулятор напоминает кнопку на пульте управления, с помощью которой включают и выключают другие механизмы.

Увы, эликсир вечной молодости еще не найден, но механизм действия заведенных «биологических часов», безусловно, связан с генетическим аппаратом клетки. В ближайшие годы усилия геронтологов, биохимиков будут направлены на поиски «печати возраста» в молекуле ДНК: иными словами, конкретных химических изменений в «стареющей» молекуле. Не исключено, что найдут и «ген старости». В обоих случаях появится обнадеживающая перспектива направленно влиять на них, говоря житейским языком, их реставрировать и в конечном итоге значительно продлевать активную деятельность человека.

А теперь несколько слов о пересадке генов.



Существует в природе сахар, который называется молочным. В его состав входит галактоза. Чтобы организм человека или, например, бактерии был способен перерабатывать галактозу, необходим фермент. Существуют в природе и бактерии, которые носят название кишечной палочки. Среди них есть такие, которые содержат фермент, перерабатывающий галактозу, и такие, которые его не содержат.

Можно заразить оба штамма кишечной палочки вирусом. Вирус проникнет в бактерии и начнет в них размножаться. Его новые поколения в своем наследственном материале, или, иными словами, в молекулах ДНК, будут содержать наследственный материал кишечной палочки. Те бактерии, которые не имели фермента, перерабатывающего галактозу, информации вирусу не передадут. А те, у которых фермент есть, передадут. Это первая часть повествования о пересадке генов.

Вторая часть — рассказ о тяжелой наследственной болезни человека. Она называется галактоземией — заболеванием, при котором человеческий организм потерял способность перерабатывать галактозу. В этом случае галактоза — безвреднейший продукт — становится ядом для человека. Чтобы бороться с заболеванием, человека держат на искусственной диете, исклю-

чая из пищи галактозу. Что и говорить, такой способ лечения далек от совершенства.

И наконец, завершающая часть повествования. Ученые взяли у больного соединительную ткань, а точнее говоря, клетки этой ткани — фибробласты. Они имеют одну характерную особенность — могут расти вне человеческого организма. Итак, ученые работали с культурой ткани, которая способна жить и размножаться на лабораторном столе. Эти фибробласты, которые «не умели» перерабатывать галактозу, экспериментаторы заразили вирусом, содержащим ген, способный нарабатывать соответствующий фермент. Ген вирус, в свою очередь, получил «в наследство» от кишечной палочки.

И совершилось маленькое чудо. Фибробласты приобрели новое свойство. Они стали способны перерабатывать углевод галактозу. А это значит, что в них появился фермент, за наработку которого был ответствен совершенно определенный ген. Иными словами, сначала ген перенесли из бактерий в вирус, а из вируса в ДНК человеческой клетки!

Авторами этой остроумной работы были американские ученые К. Меррил, М. Гейер и Д. Патрициани. Ее результаты были опубликованы в конце 1971 года.

Трудно даже вообразить, что сулит человечеству умение пересаживать гены, несущие тот или иной полезный признак! Несколько лет назад английские ученые Р. Диксон и Д. Постгэйт сообщили о пересадке гена, ответственного за ассимиляцию бактериями атмосферного азота. Обмен генами состоялся между двумя видами родственных бактерий. А если бы удалось выделить из бактерий ген, ответственный за фиксацию атмосферного азота, а затем пересадить его в наследственный аппарат какой-нибудь полезной сельскохозяйственной культуры? Тогда растения могли сами себя подкармливать за счет атмосферного азота.

А можно ли «собрать» из подходящих генов микроорганизм, способный жить и размножаться на Марсе, генерируя при этом кислород из марсианских пород?.. Известный ученый Д. Даниэлли — руководитель Центра теоретической биологии университета штата Нью-Йорк в Буффало — считает, что лет за десять такой микроорганизм «синтезировать» вполне возможно.

Глава II

КАК СОХРАНИТЬ СВОЮ ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ

В 1665 году в Лондоне заседало научное Лондонское королевское общество. Известные ученые Англии и некоторых стран Западной Европы ждали выступления английского исследователя Р. Гука. Этот молодой, разносторонне образованный ученый и изобретатель, успевший прославиться в различных областях естествознания (механике, физике, астрономии и биологии), представил Лондонскому королевскому обществу результаты своих исследований о «строении пробки, наблюдаемом при помощи увеличительных линз». Никто из присутствующих и не предполагал, что работа Р. Гука станет отправной точкой наших представлений о микроскопическом строении живых организмов.

Несколько позже исследователь писал: «Я взял кусок плотной чистой пробки и при помощи перочинного ножа, острого как бритва, срезал с него кусочек, получив таким образом чрезвычайно гладкую поверхность, а затем рассмотрел ее весьма внимательно в микроскоп. Мне кажется, что мне удалось увидеть в ней поры... Далее, эти поры, или клетки, были не очень глубоки, но состояли из большого числа маленьких отделений, разгороженных диафрагмами...»

Рассматривая срезы пробки в свой простейший по устройству микроскоп, ученый видел только высохшие мертвые стенки клеток. Однако этот научный термин выдержал проверку временем.

Сегодня мы понимаем под клеткой структурную единицу живого вещества. Клетку можно рассматривать и как самостоятельный живой организм. Многие думают, что эта структурная единица живого вещества микроскопически мала. Размеры клеток многих тканей животных и растений, бактерий колеблются от 0,2 микрона до 10 микрон. Вирусы еще мельче. Но существуют и клетки-гиганты, например яйцо курицы или страуса, достигающее в длину 18 сантиметров. Многие клетки об-

ладают постоянной формой. Например, самые обыкновенные инфузории, сперматозоиды, эритроциты крови человека. Но некоторые клетки способны постоянно менять свою форму. Классический пример — известная всем амеба.

И вот что очень важно: внешняя среда, окружающая нас, постоянно меняется, поэтому, чтобы сохранить свое «лицо», свои особенности, чтобы размножаться, клетка должна постоянно использовать энергию, совершать работу. В противном случае немедленно начинают срабатывать безжалостные законы физики.

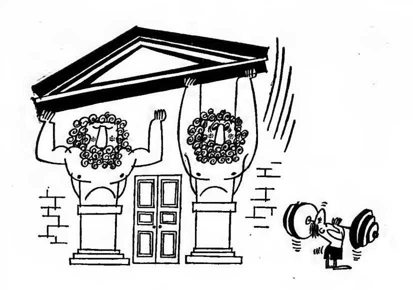
Согласно этим законам изолированная система (в нашем случае живая клетка) самопроизвольно стремится к состоянию с меньшей степенью организации. Дело кончится гибелью и полным распадом клетки. Чтобы этого не случилось, надо производить энергию. А чтобы нарабатывать энергию, нужно топливо. Таким «топливом» для организма служат углеводы, белки, жиры, продукты их расщепления. Все это организм получает с пищей.

Но тут опять возникает неожиданное затруднение с использованием топлива. Если его энергия выделится сразу, то, пожалуй, клетка может в самом прямом смысле этого слова взорваться. Нечто похожее произошло бы с автомобилем, если бы бензин поступал в мотор не постепенно, маленькими порциями, а мгновенно сгорело бы все топливо в бензиновом баке. Значит, энергия клеточного топлива должна поступать маленькими порциями, а ее излишки каким-то образом консервироваться и запасаться впрок.

В процессе эволюции, растянувшемся на миллионы лет, природой было найдено соединение, как бы консервирующее энергию — аденозинтрифосфорная кислота. Название это несколько длинновато и не очень удобно для произношения. Поэтому биологи обычно сокращают его и говорят коротко: АТФ. Именно этот источник законсервированной энергии используется клеткой.

В живой клетке один вид энергии постоянно переходит в другой. Чтобы сохранить свою индивидуальность, клетке приходится много работать. Конечно, все типы работы перечислять вряд ли целесообразно, но познакомиться с некоторыми просто необходимо.

Возьмем полоску мышечной ткани и обработаем ее так, чтобы удалить все составные части, кроме белков



актина и миозина. Затем поместим мышечное волоконце в маленький стаканчик с водой, в которой есть ионы калия и натрия. Один конец прикрепим к стеклянной палочке, положенной поперек стаканчика, а к другому привяжем легкий груз. Простейшая модель готова.

При этих условиях мышечное волоконце находится в растянутом состоянии. Теперь добавим в стаканчик несколько капель раствора аденозинтрифосфорной кислоты. Мышечное волоконце энергично сократится.

В принципе в живой мышце происходит то же самое, потому что механизм сокращения в обоих случаях одинаков.

Два типа мышечных белков располагаются в клетке упорядоченно. Молекулы актина образуют нечто напоминающее гребенку для расчесывания волос. В мышечном волоконце две такие гребенки лежат зубцы к зубцам на некотором расстоянии одна напротив другой. Между гребенками расположены толстые нити миозина. Когда мышечная клетка сокращается, гребенки как бы вдвигаются одна в другую, а при полном сокращении волоконца нити еще и скручиваются. При механической работе мышечные клетки тратят энергию, в состоянии покоя накапливают ее в виде аденозинтрифосфорной кислоты.

Еще более впечатляющую картину можио наблюдать при движении амебы. Под микроскопом видно, как сначала образуется тонкий вырост, который на наших глазах быстро увеличивается в размерах, и все содержимое клетки как бы переливается в этот вырост. Потом возникает иовый вырост, и все повторяется сначала.

Одна из гипотез так объясняет процесс движения амебы. В его осиове лежит периодическое укорочение и удлинение молекул белков типа актина и миозина. В результате внутреннее содержимое амебы периодически то сгущается, то разжижается. Так возникает внутриклеточное течение протоплазмы в сторону образующегося выроста. Для того чтобы это происходило, необходимы затраты энергии.

По химическому составу живая клетка разительно отличается от окружающей среды. Чтобы сохранить свою индивидуальность, клетка должна совершать осмотическую работу. Поставим простейший опыт. В стаканчик с водой поместим стеклянную трубку, на конец которой привяжем мешочек из коллодиевой пленки. В мешочек нальем 0,5-процентный раствор обычного сахара. Через некоторое время вода в стеклянной трубке поднимется выше уровня воды в стакаичике. Раствор в трубке увеличивает свой объем. Это происходит потому, что вода из стаканчика входит в коллодиевый мешочек быстрее, чем выходит из него.

Стеика мешочка чем-то напоминает оболочку живой клетки. И в коллодиевом мешочке, и в клеточной оболочке есть микроскопические отверстия, поры. Молекулы сахара значительно крупнее молекул воды. Они загораживают поры и мешают маленьким молекулам воды переходить из мешочка в стакаичик. Снаружи коллодиевого мешочка крупиых молекул сахара нет, поры открыты, и вода свободно поступает из стаканчика во внутреннюю часть мешочка. Это перемещение воды через полупроницаемую оболочку в сторону более высокой концентрации растворенного вещества носит иазвание осмоса.

В живой клетке все происходит значительно сложнее и остроумнее. Представим себе, что клетку поместили в раствор сахара, например, в слабый раствор глюкозы. Некоторое количество глюкозы проиикает в клетку, как вода в мешочек из коллодиевой плеики, за счет

простого осмоса. Но это будет продолжаться непрерывно, даже когда концентрация глюкозы внутри клетки станет такой же, как и снаружи. Более того, содержание глюкозы внутри клетки может быть выше, чем в окружающей среде, ио, несмотря иа это, клетка будет поглощать все новые и новые порции этого вещества.

Оказалось, что, проходя через клеточную оболочку, глюкоза присоединяет остаток фосфориой кислоты, так называемую фосфатную группу, и в таком виде она способна накапливать ее внутри клетки. В этом случае также затрачивается энергия и производится работа, которую биологи называют осмотической.

ГДЕ ЭТО ПРОИСХОДИТ

Хотя здание иауки сооружается по кирпичику целой армией зодчих — миогочисленными учеными в разных лабораториях мира, некоторые из них вносят наиболее существенный вклад. Чем бы оии ии заиимались, в какой области биохимии ни работали, они всегда достигали выдающихся результатов. Яркий талант исследователя, глубокий ум, необыкновенное трудолюбие помогали им в повседневной работе.

Биохимия — наука иа редкость трудоемкая. Тот, кто много работает, как правило, бывает и удачлив, потому что «господин случай» помогает только подготовленному уму.

С имеием О. Варбурга связана целая эпоха в биохимии. Это ученый редкого дарования. Его осиовные научные интересы были связаиы с изучением дыхания клеток, загадочного процесса фотосинтеза, необыкновенного превращения углеводов в мышцах.

О. Варбург был и выдающийся методист. Новый метод в науке — это все равно что иесколько шагов вверх к недоступной горной вершине, когда с каждым шагом исследователю открываются бескрайние дали. Разработанный им более полувека назад манометрический метод определения дыхаиия клеток и до настоящего времени бытует в самой современной биохимической лаборатории.

Нобелевская премия — высокая оценка деятельности ученого. Пожалуй, одна из самых высоких в мире. В 1931 году О. Варбургу была присуждеиа Нобелевская премия по медицине за работы, связаиные с изучением

так называемых железосодержащих ферментов — биохимических ускорителей реакций, которые играют большую роль в процессах дыхания.

В 1910 году исследователь обнаружил, что окислительные процессы в живой клетке сосредоточены в относительно небольшой ее части. Он взял ткань лабораторного животного и растер в кашицу. Затем подверг эту кашицу центрифугированию. На дно пробирок осели частицы клеток, которые обладали способностью к окислению органических кислот.

А дальше повторилась история, которая часто наблюдается в науке. Никто не обратил внимания на это открытие. Сейчас это кажется странным, но действительно в течение долгого времени никто из ученых всерьез не задумывался, почему способностью к окислению обладает только определенная составная часть клеток.

Прошло два десятилетия. Усовершенствовалась техника центрифугирования, да и сами центрифуги стали несоизмеримо совершеннее. Были разработаны новые методы разделения клетки на составные части. Ведь все они имеют свои размеры, плотность, свой, говоря житейским языком, вес. И эти их особенности легко использовать для разделения клеток на составные части.

Если ротор центрифуги вращается медленно, то на дно пробирок оседают тяжелые частицы. При быстром вращении будут оседать более легкие. И так далее. В таком случае биохимики говорят, что они получают различные фракции составных частей клетки.

Конечно, при этой процедуре фракция тяжелых частиц всегда бывает загрязнена частицами другой. Но препятствие легкопреодолимо. Их можно «почистить». Для этого фракцию тяжелых частиц снова подвергают центрифугированию при разных скоростях вращения ротора. Операцию можно повторять снова и снова. И так шаг за шагом получают наконец однородную, или, как говорят биохимики, очень чистую фракцию индивидуальных составных частиц живой клетки.

Именно таким путем было обнаружено, что практически вся необходимая для жизнедеятельности энергия поставляется мельчайшими образованиями клетки, митохондриями.

КЛЮЧ ДЛЯ РАСШИФРОВКИ

Эта история в свое время произвела настоящую сенсацию. В течение долгого времени исследователи во многих странах не могли прочитать египетские иероглифические надписи. Выбитые на камне ровные ряды загадочных знаков, несмотря на все усилия ученых, хранили молчание. И вот в 1799 году во время египетского похода Бонапарта близ маленького городка Розетты была найдена массивная плита из черного базальта. Когда ее очистили от въевшейся в камень грязи, увидели надписи на трех языках. Одна была сделана на древнеегипетском языке — иероглифами, вторая — скорописью на египетском языке, третья — на греческом. Во всех надписях, высеченных на камне в 196 году до нашей эры, фигурировало имя Птолемея V Епифана. Это помогло французскому ученому Ж. Шампольону расшифровать тайну египетских иероглифов. Розеттский камень положил начало изучению древнеегипетской иероглифической письменности.

Митохондрии, мельчайшие образования внутри клеток млекопитающих, могут служить своего рода розеттским камнем при расшифровке всех процессов превращения энергии в клетках. И конечно, с митохондриями целесообразно познакомиться поближе. Для этого их необходимо выделить из клетки.

Если бы мы захотели получить их сами, то пришлось бы тепло одеться: на ноги натянуть валенки с галошами, под медицинский халат — ватную куртку, а на голову шапку. Ничего не поделаешь: придется работать в так называемой холодной комнате, в которой постоянно поддерживается температура от 0 до 4 градусов тепла. Митохондрии — нежные внутриклеточные образования, и при комнатной температуре они легко могут разрушиться.

Когда мы придем в холодную комнату, соответствующие растворы, инструменты и оборудование уже должны быть приготовлены. Ведь их температура должна быть не выше 4 градусов по Цельсию.

Затем берут какой-нибудь орган экспериментального животного, например, печень крысы. Ткань ополаскивают в слабом растворе сахарозы с некоторыми добавками, сушат фильтровальной бумагой и режут ножницами на мелкие кусочки. Промытые тем же раствором са-

харозы кусочки печени переносят в стеклянный узкий стакан и с помощью вращающегося пестика растирают в однородную с виду массу. Конечно, в этой массе, помимо митохондрий, много лишнего: обрывки тканей, неразрушенные клетки и все другие их составные части.

Теперь нужно освободиться от «мусора». Для этого кашицу разливают в пробирки, включают центрифугу и начинают вращать пробирки со сравнительно небольшой скоростью в течение 10 минут. При ускорении 600 g почти весь «мусор» оседает на дно пробирки, а нужные нам митохондрии остаются сверху над осадком. Они при таких ускорениях не оседают. Экспериментатор пользуется этим свойством митохондрий. Дождавшись, когда центрифуга перестала вращаться, он осторожно сливает раствор в чистые пробирки. В этом растворе содержатся митохондрии.

Но вот задача. А если с митохондриями находятся другие, еще более легкие, чем сами митохондрии, частицы? Надо посмотреть. Однако сделать это далеко не просто. Митохондрия настолько мала, что в обычный школьный микроскоп ее не увидишь. Но в любой современной лаборатории есть еще и так называемые фазово-контрастные и электронные микроскопы. А разрешающая способность последних такова, что детально рассмотреть митохондрию не представляет особого труда.

Полученные нами образцы митохондрий поступают в лабораторию электронной и световой микроскопии. Через некоторое время приходит ответ: митохондрии весьма чистые.

С помощью электронного микроскопа, специальных методов обычной световой микроскопии, фазово-контрастного микроскопа и других приемов строение митохондрий было изучено достаточно подробно.

Мы вступаем в микромир. Здесь свои единицы измерения. Чтобы определить размер митохондрий, придется упростить задачу и представить себе «усредненную митохондрию». Ведь эти частицы внутри клеток очень подвижны, легко меняют форму, и, кроме того, их величина в клетках различных тканей сильно колеблется.

Наша усредненная митохондрия имеет форму огурчика длиной около 20 тысяч ангстрем и шириной около 5 тысяч (ангстрем — 0, 000 001 миллиметра).

Митохондрий в клетке, как правило, много. В печени обыкновенной лабораторной крысы почти 22 процента объема клетки занимают митохондрии, больше тысячи штук в каждой. Митохондрии часто располагаются поближе от тех мест, в которых идут процессы, требующие значительных количеств энергии. Особенно легко это заметно в клетках первоклассных летунов — насекомых, обыкновенной комнатной мухи, комара, осы или пчелы. У них митохондрии располагаются правильными рядами вдоль мышечных волоконцев. Расстояние между источником энергии, которым является известная уже нам АТФ, и местом ее потребления, сократительными волоконцами, резко уменьшается. Иными словами, путь от производителя до потребителя укорачивается. В мышечных клетках митохондрии более или менее закреплены, а вот в клетках печени могут довольно-таки свободно перемещаться.

11 февраля 1969 года у доски объявлений Лондонского института инженеров-электриков собралась толпа студентов и преподавателей. Объявление о лекции поражало даже видавших виды лондонцев: «В серийном производстве. Линейный двигатель характеризуется прочностью и надежностью. Конструкция проверена и оптимизирована в ходе испытаний, проводившихся в течение очень длительного времени в глобальном масштабе. Все модели высокоэкономичны и могут работать на общедоступных видах топлива».

Далее перечислялись другие преимущества машины. Кончалось объявление совсем необычной фразой: «Может служить пищей». Озадаченные студенты недоумевали. Только во время лекции все наконец прояснилось. Речь шла о живой мышце.

Если мышцу можно рассматривать как универсальную машину с уникальными техническими характеристиками, которая пока превосходит любой механизм, созданный руками человека, то митохондрия, конечно, является удивительным энергетическим блоком.

С помощью специального режущего устройства, которое называют микротомом, можно нарезать митохондрии на тонкие ломтики. Если рассматривать их под электронным микроскопом, то можно увидеть две полупроницаемые оболочки, две мембраны: наружную и внутреннюю. Наружная обычно гладкая, а внутренняя, наоборот, образует большое количество складок. Их на-

зывают кристами. В митохондриях клеток крысиной печени складки расположены нерегулярно, в клетках летательной мышцы хорошо всем известной синей мясной мухи похожи на перфорированные листочки бумаги, уложенные в рыхлую пачку.

Сложность и многообразие форм объясняется необходимостью увеличения поверхности мембраны. Ведь в ней располагаются многочисленные ферменты, имеющие самое непосредственное отношение к образованию энергии. Естественно, что для размещения большого числа «жильцов» необходима и соответствующая «жилплощадь». Пространство между двумя мембранами заполнено студнеобразной жидкостью, или, как говорят биологи, матриксом, приблизительно на 50 процентов состоящим из белка. Здесь видны какие-то образования, гранулы. Какую роль они выполняют, к сожалению, пока неизвестно.

Теперь остается рассмотреть молекулярное строение самой мембраны. Она чем-то напоминает сандвич: два ломтика хлеба, между которыми намазан слой масла. Сандвич, конечно, необычный, толщиной всего 50—60 ангстрем. Его наружные стенки — белковые молекулы, а внутреннее содержимое жировое... Биологи обычно называют жиры липидами. Строение мембран митохондрий в известном смысле универсально, так как

по этому принципу построены многие другие полупроницаемые оболочки.

Поверхность мембран огромна. Площадь мембран митохондрий, которые содержатся в печени обыкновенной белой лабораторной крысы, составляет солидную величину — 40 квадратных метров! Если выделить все митохондрии из сердца этого неутомимого труженика и рассчитать поверхность их мембран, получим еще более впечатляющую величину — 250 квадратных метров! Ну а если ткань живого организма работает очень интенсивно, какова тогда поверхность мембран? В летательной мышце синей мясной мухи, например? Фантастически велика — 400 квадратных метров!

Нетрудно заметить в этом и определенную общебиологическую закономерность. Чем интенсивнее работа, которую должны совершать клетки, чем больше затраты энергии, тем больше и поверхность мембран. Это, в свою очередь, связано с необходимостью увеличить «площадь» для так называемых «ферментных ансамблей», тесно связанных между собой групп ускорителей химических реакций.

В последнее время возник вопрос о сферических частицах, сидящих на тонких ножках на внутренней поверхности мембран. Известный исследователь энергетических процессов в живой клетке Е. Рэкер и его сотрудники провели серию убедительных экспериментов.

В митохондриях, выделенных из сердца быка, содержится вещество, которое ученые назвали «фактор $Ф_1$». Это белок с довольно-таки большим молекулярным весом. Если лишить митохондрии сердца быка фактора $Ф_1$, то образования энергии в них не происходит. В электронный микроскоп в этом случае сферические частицы не видны. Когда к митохондриям вновь добавляют фактор $Ф_1$, процессы образования энергии восстанавливаются. И удивительное дело — на электронных микрофотографиях снова видны крошечные сферические тельца.

Мы совершили нечто вроде путешествия внутрь митохондрий. Чтобы не попасть в положение человека, не увидевшего за деревьями леса, полезно рассмотреть митохондрии в живой клетке. Если эти наблюдения сопровождать специализированной микросъемкой, то можно увидеть интереснейшие вещи. Прокрутив кинофильм, можно заметить, что митохондрии «шевелятся» и пере-

мещаются из одного места клетки в другое. Они способны набухать и сокращаться в объеме.

Изменение внешних условий, добавление химических веществ вызывают сжатие или набухание митохондрии. Они меняют форму и объем и при заболеваниях. Если лабораторных белых крыс заставить поголодать несколько дней, то митохондрии печени этих животных набухают, а число внутренних перегородок уменьшается. Если кормление возобновляется, митохондрии очень скоро приобретают прежний нормальный вид.

Форма митохондрий довольно-таки изменчива. Обычно они имеют вид нитей, у некоторых организмов — гранул. При определенных изменениях внешней среды митохондрии чем-то напоминают дубинку доисторического человека, а иногда очень смахивают на вполне современную теннисную ракетку. Пеструю картину можно наблюдать у рыб через несколько часов после кормления. Обычно нитевидные митохондрии принимают и форму пузырьков, и теннисных ракеток, и дубинок. Через двое суток после приема пищи картина снова меняется: большинство митохондрий опять имеет форму нитей.

Вопрос о происхождении митохондрий оказался довольно-таки сложным. Во всяком случае, тут еще широкое поле деятельности для исследователей. Считается, что за 5—10 дней половина митохондрий в клетках печени обновляется. Если это так, то возникает законный вопрос: откуда берутся новые?

Существует несколько гипотез происхождения этих универсальных генераторов энергии. А когда гипотез много, это свидетельствует, что экспериментальных фактов все еще не хватает и многое еще неясно.

Одна группа ученых допускает возможность их образования из старой, материнской митохондрии. Новые митохондрии возникают в результате деления ранее существовавших.

Другие ученые полагают, что митохондрии возникают всякий раз заново из простейших составных частей клетки. Их мнение основывается на опытах с популярным объектом для биологических исследований — морским ежом. Когда яйца морского ежа подвергали центрифугированию, то получали фракцию, не содержащую митохондрий. Однако через некоторое время в этих фракциях появились митохондрии.

Наконец, третья группа считает, что митохондрии

образуются из полупроницаемых оболочек, произывающих внутреннее содержимое клетки. И эти представления опираются на экспериментальные факты. Подобную картину можно наблюдать, например, на бактериях. Сравнительно недавно к такому же заключению пришли исследователи, работающие с нервными окончаниями термолокаторов змей — специальных органов, воспринимающих инфракрасные лучи.

ПРАПРАПРАБАБУШКА МИТОХОНДРИИ

В 1890 году в Лейпциге была опубликована книга немецкого исследователя А. Альтмана «Элементарные организмы и их роль в клетке». А. Альтман был цитологом, специалистом по изучению строения и жизни клетки. Рассматривая клетку под обыкновенным световым микроскопом, исследователь пришел к заключению, что митохондрии очень напоминают простейшие микроорганизмы, которые способны к саморазмножению.

Прошло почти восемьдесят лет. Цитологи были теперь вооружены самой современной научной техникой. И вот в 1969 году американский исследователь М. Насса провел опыты, которые произвели сильное впечатление в мире ученых.

М. Насса работал с живыми клетками соединительной ткани лабораторной мыши, фибробластами. Эти клетки обладают одной необычной особенностью: они способны «поедать» чужеродные частицы. Фибробласт как бы обволакивает чужеродную частицу, образует вокруг нее пузырек и постепенно ее переваривает. Когда к фибробластам добавляли митохондрии, убитые нагреванием, клетки так и поступали. Образовывали вокруг мертвых митохондрий пузырек и переваривали их. Но если к клеткам соединительной ткани добавляли живые митохондрии, картина менялась: фибробласты захватывали живые митохондрии, но не переваривали их.

В растительных клетках есть образования, подобные митохондриям, — хлоропласты. Если к клеткам соединительной ткани добавляли хлоропласты, то они чувствовали себя там превосходно. Никаких попыток к их перевариванию не предпринималось, и через пять суток существования в чреве клеток соединительной ткани хлоропласты были по-прежнему жизнеспособны.

Возникает вопрос: насколько независимы от целой клетки митохондрии и хлоропласты? Ведь недаром некоторые исследователи полагают, что современные митохондрии из клеток млекопитающих — это далекие потомки одних из самых древних обитателей нашей планеты — бактерий. А хлоропласты? У них тоже есть столь же древние предки — простейшие водоросли. Такое предположение далеко не случайно. Между митохондриями и бактериями немало общих черт. Химический состав мембран бактерий и внутренних мембран митохондрий весьма близок.

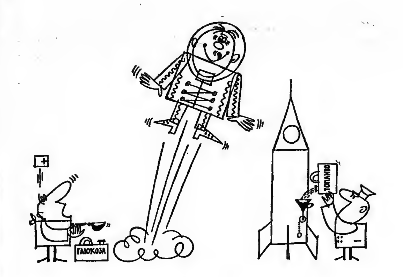
Но, пожалуй, наибольшее впечатление произвели дальнейшие работы американского биохимика М. Нассы. Он и его сотрудники обнаружили в митохондриях свою особую дезоксирибонуклеиновую кислоту. В митохондриях «самая золотая из всех молекул» имела форму не двухнитевой спирали, а кольца. Но это была самая настоящая дезоксирибонуклеиновая кислота. И вот что важно: ДНК, имеющую форму кольца, находили только в бактериях. ДНК всех многоклеточных организмов имеет форму спирали.

А вот еще черты сходства. Лекарства, которые угнетают жизнедеятельность бактерий, обычно тормозят синтез белка. Эти же лекарства угнетали и синтез белка в митохондриях. Даже те участки в митохондриях, где происходит синтез белка, были похожи на «белковые фабрики» бактерий.

Конечно, было бы несправедливым не рассказать и о трудностях, с которыми встречается гипотеза бактериального происхождения митохондрий.

ДНК митохондрий, в сущности, генетический материал этих частиц. Так вот, она довольно-таки однообразна по своему строению. А из этого неумолимо следует, что ее будет «не хватать», чтобы отдавать «команды» для синтеза самых разнообразных белков митохондрий. Ее «хватит» на синтез только немногим более 30 белков, а ведь их в митохондрии значительно больше. Было подсчитано, например, что митохондрии способны синтезировать только 20 процентов собственного белка, а остальные 80 должны поступать извне, из жидкого содержимого клетки. А если так, то этими 80 процентами «командуют» гены, находящиеся в ядре клетки.

Таковы некоторые возражения против гипотезы про-



исхождения митохондрий из бактерий, и хлоропластов — из древних простейших водорослей.

Конечно, митохондрия — не бактерия. За многие миллионы лет эволюционного процесса исходная бактериальная форма, если она и была, претерпела существенные изменения. По-видимому, бактерии вступили в определенный тип мирного сосуществования с многоклеточными организмами и в результате этого изменились сами.

КАК РАЗДОБЫТЬ ЭНЕРГИЮ?

Возьмем какой-нибудь самый простой пищевой продукт, например, глюкозу. Если щепотку глюкозы сжечь в пламени, образуется значительное количество энергии. Но если бы энергия, заключенная в глюкозе, выделилась мгновенно, клетка погибла бы.

В жизни ничего подобного никогда не происходит. Миллионы и миллионы лет отрабатывалась «биологическая машина», в которой энергия высвобождается постепенно, маленькими порциями, а ее избыток откладывается впрок и особым образом консервируется.

Один из самых простых способов выработки энергии живой клеткой называется гликолизом. Глюкоза, как

известно, продукт, сладкий на вкус. А термин «гликолиз» образован из двух греческих слов: «гликис» — сладкий и «лизис» — распад. Проще говоря, гликолиз — это распад глюкозы в живой клетке.

Как быть с избытком энергии? Предположим, энергия выделяется сейчас, а использоваться будет значительно позже. Или такая ситуация: энергия вырабатывается в одном месте, а потребляться должна в другом.

В процессе эволюции эти проблемы были разрешены самым удачным образом. В живой клетке избыток энергии накапливается в виде «универсального топлива», которое может быть использовано в любой момент. Таким универсальным топливом в клетке служит аденозинтрифосфорная кислота (АТФ). В молекуле этого соединения есть три остатка фосфорной кислоты. Для присоединения последнего, третьего, остатка требуется очень много энергии. Поэтому, когда он отщепляется, выделяется значительное количество энергии. Энергия из связанного состояния переходит в свободное.

Живой организм работает с разной интенсивностью: то мало — мы отдыхаем или спим, то очень много: спортсмен бежит марафонскую дистанцию.

Если возникает необходимость в небольших или умеренных нагрузках, выработка энергии идет с помощью гликолиза. Из глюкозы, состоящей из шести углеродных атомов, образуются две молекулы молочной кислоты, каждая из которых содержит три углеродных атома. Одновременно с этим синтезируется две молекулы АТФ. На самом-то деле образуется четыре молекулы АТФ. Но пока гликолиз проходит до конца, две молекулы аденозинтрифосфорной кислоты расходуются снова, так что в конечном результате клетка получает две молекулы богатого энергией соединения.

Процесс гликолиза не так прост, как может показаться на первый взгляд. На пути превращения глюкозы в две молекулы молочной кислоты лежит длинная цепь химических реакций. В них участвуют 11 ферментов, и запускает в ход все эти реакции опять-таки аденозинтрифосфорная кислота.

Увы, при гликолизе образуется лишь незначительная часть энергии, всего-навсего 47 килокалорий. А вот если грамм-молекулу глюкозы окислить до конца, до углекислого газа и воды, то выделится уже 686 килокалорий энергии.

Гликолиз изучен достаточно хорошо. Он поражает своей логичностью. В процессе эволюции, растянувшейся на миллионы лет, гликолитическая машина оказалась отлично отработанной.

КАК ИЗБЕЖАТЬ „ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ КРИЗИС"?

Нашему организму часто приходится выполнять работу, требующую большой затраты энергии. Гликолиз не может обеспечить энергией резко возросшую потребность клетки. Казалось бы, надвигается опасность «энергетического кризиса». Однако он, как правило, никогда не наступает. В клетке существует другой, еще более совершенный, еще более универсальный способ наработки энергии.

Клетки всех млекопитающих и человека получают большую часть энергии за счет процесса дыхания. В связи с этим один известный современный биохимик как-то в шутку заметил: гликолиз по выработке энергии так относится к дыханию, как слабосильный одноцилиндровый двигатель, установленный на велосипеде, к мощной реактивной турбине современного лайнера.

Слово «дышит» всегда ассоциируется в нашем понимании со словом «живет». И конечно, понятие «жить» всегда включает «дышать». Специалисты понимают под «дыханием» длинную цепь химических реакций, в результате которых образуется максимальное количество энергии, а ее избыток консервируется в виде аденозинтрифосфорной кислоты.

При дыхании источником энергии могут служить не только глюкоза, но и значительно более сложные химические соединения: белки, жиры и углеводы. Но, как бы ни были сложны эти вещества, все они превращаются в простое химическое соединение, состоящее всего из двух углеродных атомов — остаток хорошо известной многим уксусной кислоты.

Затем образовавшиеся остатки уксусной кислоты вступают во второй этап дальнейших превращений, который называется циклом Кребса, по фамилии известного английского биохимика.

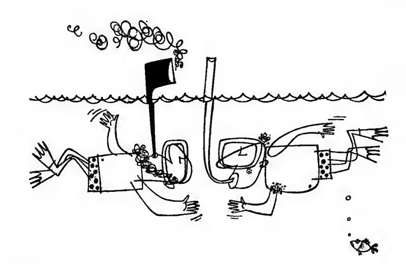
Г. Кребс — один из классиков биохимии. Он ученик другого знаменитого ученого, О. Варбурга. В 1954 году Г. Кребс возглавил работу кафедры био-

химии в Оксфордском университете, который славится своими научными традициями. Ученый широко известен блестящими работами в области изучения азотистого обмена. Он, в частности, выяснил механизм синтеза мочевины, важнейшего продукта обмена веществ в печени животных.

Еще работая в Кембридже, а потом в Шеффилде, Г. Кребс выполнил серию блестящих исследований по превращению лимонной кислоты, которая относится к так называемым трикарбоновым кислотам. Она играет важную роль в обмене углеводов, жиров и аминокислот в организме. Результатом этих исследований ученого стала фундаментальная теория обмена веществ в тканях, которая и была названа по имени автора циклом Кребса.

Основные результаты были опубликованы автором в 1937 году. Прошло немало времени, семнадцать лет. Работы Г. Кребса получили всеобщее признание, и в 1954 году за открытие цикла превращений лимонной кислоты ему была присуждена Нобелевская премия, одна из высших наград, которой отмечаются заслуги ученого.

Цикл Кребса — универсальная химическая система. Пожалуй, это главный, если не единственный, путь



превращений остатков уксусной кислоты во всех тканях млекопитающих и человека. Он распространен среди многих микроорганизмов и у большинства растений.

В цикл Кребса входит не менее десяти последовательных химических реакций. «Главная задача» цикла — поэтапно отнимать водород от молекулы уксусной кислоты, образовавшейся на первом этапе процесса дыхания. В конечном итоге это приводит к образованию двух молекул углекислого газа и четырех пар атомов водорода.

На третьем этапе процесса дыхания должна произойти, казалось бы, простейшая химическая реакция: водород соединится с кислородом, и выделится энергия.

Однако если кислород и водород будут взаимодействовать быстро, произойдет мощный взрыв. Можно смешать в стеклянной колбочке кислород и водород и начать реакцию, пропустив через смесь электрическую искру. Результат будет плачевный: стеклянная колбочка разлетится вдребезги. Конечно, в домашних условиях такие опыты проводить ни в коем случае нельзя.

Нечто похожее, вероятно, произошло бы и с живой клеткой, если бы ее кислород и водород прореагировали с большой скоростью. Взрыва бы, конечно, не последовало, но клетка бы наверняка погибла. Чтобы этого не произошло, на третьем этапе процесса дыхания водород постепенно, маленькими порциями поступает от одного вещества — передатчика водорода к другому. Это специальные соединения, имеющие сложное химическое строение. Энергия освобождается тоже не сразу, а постепенно, частями, в нужном для клетки количестве, а ее избыток консервируется в молекулах аденозинтрифосфорной кислоты.

Последний этап процесса дыхания, пожалуй, наиболее ответственный. Именно здесь энергия окисляемых веществ «перескакивает» в молекулу аденозинтрифосфорной кислоты. И как это происходит, конечно, заслуживает специального рассказа.

СЕКРЕТНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ МИТОХОНДРИЙ

Когда я был студентом биологического факультета Московского университета, мне крупно повезло. Я слушал лекции замечательных биохимиков и отличных педагогов, академиков С. Северина и В. Энгельгардта.

С. Северин блестящий лектор. И когда я был студентом, и сегодня, в наши дни, на его лекции приходят студенты других факультетов. В его изложении сухие биохимические схемы приобретают характер захватывающих рассказов о трудных дорогах научного поиска. Его лекции о гликолизе и процессах дыхания были динамичными и, я бы сказал, остросюжетными. Как будто вы сами вместе с лектором распутывали сложный клубок биохимических реакций и становились соучастником и очередных сенсационных открытий, и очередных разочарований.

Представим себе, что мы на лекции. Она подходит к концу. На доске написана стройная цепь химических реакций. Кажется, все ясно и задача решена. Но лектор, как опытный кормчий, ведет аудиторию дальше. «Итак, — говорит он, — загадка процесса дыхания решена или, по крайней мере, близка к разрешению. Однако один маленький, но упрямый факт способен сразить, казалось бы, несокрушимую и даже элегантную гипотезу».

В это время звенит непрошеный звонок.

«Как развивались события дальше, — говорит спокойно лектор, — вы узнаете на следующей лекции».

Академик В. Энгельгардт не только один из созда-

телей современной молекулярной биологии. Во всех областях биологической химии, в которых работали он сам и его сотрудники, сделан существенный вклад.

Необычно смелая научная идея о существовании самой тесной связи между процессами дыхания и образованием богатой энергией аденозинтрифосфорной кислоты была высказана им в начале тридцатых годов. Через несколько лет эта идея нашла полное подтверждение в работах ученых Дании и Советского Союза.

Мы уже знаем, что в молекуле аденозинтрифосфорной кислоты есть три остатка фосфорной кислоты. Если их всего два, такую кислоту называют аденозиндифосфорной. Стоит к аденозиндифосфорной кислоте присоединиться еще одному остатку фосфорной, как получается уже знакомое нам и богатое энергией соединение — аденозинтрифосфорная кислота. Этот процесс биохимики называют специальным термином — фосфорилирование.

Теперь возникает законный вопрос: а где, в каком участке живой клетки это все совершается?

Сегодня ученые хорошо знают, что в митохондриях. Именно здесь идут одновременно процессы фосфорилирования и окисления. Эти два последних научных термина исследователи обычно объединяют и говорят так: образование аденозинтрифосфорной кислоты в митохондриях идет в результате процесса окислительного фосфорилирования, или, иными словами, что процессы окисления сопряжены с процессами фосфорилирования.

И все же самый тонкий механизм образования энергии оставался неясным. «Секретная лаборатория митохондрий» неохотно открывала свои двери перед исследователями. Трудно было объяснить, каким образом энергия, выделяющаяся при окислении, перемещается в молекулы аденозинтрифосфорной кислоты. Разгадкой этого занялись одновременно в нескольких лабораториях Советского Союза и за рубежом.

Пожалуй, наиболее интересные, систематические и оригинальные работы ведутся в лаборатории, возглавляемой талантливым воспитанником биологического факультета Московского университета В. Скулачевым. Но ни одно из научных, даже самых оригинальных, представлений не возникает на пустом месте. У каждого есть и своя предыстория. Имеет ее и точка зрения, отстаиваемая В. Скулачевым и его сотрудниками.

К тому моменту, когда стали формироваться взгляды ученого на природу образования энергии в митохондриях, в науке существовало уже несколько гипотез. Гипотезы рождаются и умирают. Только некоторые из них дорастают до теории и в таком виде существуют более или менее длительный период времени. Большинство гипотез быстро становится достоянием истории.

Пожалуй, одним из самых старых представлений является химическая гипотеза. Ее сторонники рассуждают примерно следующим образом. При окислении от молекулы отнимаются атомы водорода. Атом водорода, как и полагается, состоит из протона и электрона. Иными словами, окисление можно представить не только как отщепление и перенос атома водорода, но и как перенос электронов. Этот процесс сопровождается выделением энергии. По мнению сторонников химической гипотезы, всегда должно образовываться какое-то промежуточное химическое соединение. И именно в нем должна предварительно накапливаться энергия, которая затем консервируется в АТФ.

Химическая гипотеза объясняла многие экспериментальные данные. Но увы! В течение двадцати лет это таинственное промежуточное соединение, богатое энергией, так и не было найдено. Гипотеза не учитывала и другого важного наблюдения — процессы окислительного фосфорилирования могли идти только в митохондриях, у которых мембраны не повреждены. Объяснения этому явлению гипотеза не давала.

Промежуточное соединение неизвестного химического строения искали и не находили так долго, что у некоторых исследователей закономерно возникла еретическая мысль: а может, его вообще не существует?

Откровенно говоря, автор новой химико-осмотической гипотезы П. Митчел так и думал. П. Митчел — ученый, которого редко встретишь в наше время коллективных исследований. Этот англичанин живет на своей ферме, занимается сельским хозяйством и... биохимией. Судя по всему, такая ситуация его вполне устраивает. Биохимия для него — любимая специальность, сельское хозяйство — средство к существованию.

Первые научные выступления П. Митчела, как и следовало ожидать, встретили более чем прохладно. Когда замахиваются на устоявшиеся представления, это обычно не вызывает восторга. П. Митчел считал, что

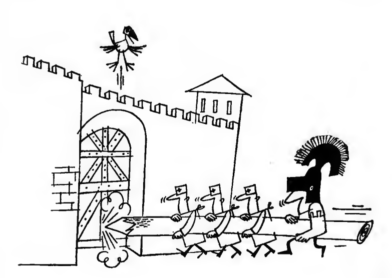
при переносе атомов водорода (или соответствующих ему электронов) от одного вещества к другому образуется перепад концентраций ионов водорода. Это и служит движущей силой процесса фосфорилирования, при котором происходит наработка энергии.

Все было бы очень хорошо, но, к сожалению, гипотеза П. Митчела долгое время оставалась умозрительной. Ей явно не хватало подкрепления экспериментальным материалом.

Прошло некоторое время.

Упорную осаду биоэнергетической крепости начали ученые Московского университета. Опираясь на ряд рассуждений П. Митчела, сотрудники отдела биоэнергетики развили и обосновали оригинальное представление о биоэнергетическом мембранном потенциале.

Как мы уже знаем, митохондрии снабжены многочисленными мембранами. Биологические ускорители химических реакций, или, иными словами, ферменты, находятся в толще этих мембран. При окислении органических веществ атомы водорода (или соответствующие им электроны) перемещаются от одного фермента к другому. При передаче этих электронов стороны мембран заряжаются по-разному: наружная положительно,



а внутренняя — отрицательно. Образуется электрический мембранный потенциал.

Летом 1972 года на одном из заседаний съезда Федераций европейских биохимических обществ, который проходил в городе Амстердаме, к В. Скулачеву подошел улыбающийся П. Митчел. Он признался, что не думал, что его концепция может быть так быстро и убедительно развита и доказана работами советских ученых.

Было бы несправедливым не упомянуть еще об одной гипотезе, пытающейся объяснить механизм окислительного фосфорилирования. Речь идет о так называемом механохимическом представлении.

Известно, что, если к митохондриям добавить, например, неорганический фосфат, они набухают. Если теперь к ним прилить аденозинтрифосфорную кислоту, то они снова сжимаются и выдавливают из себя воду.

Один из известных специалистов в области биоэнергетики, Д. Грин, заметил, что во время активно протекающего процесса окислительного фосфорилирования внутренняя часть митохондрий как бы сжимается. Исследователь высказал оригинальное предположение: при биологическом окислении энергия, освобождающаяся при переносе электронов, используется для перестройки мембран в новое состояние. В этот момент внутренние мембраны особенно богаты энергией, что является движущей силой окислительного фосфорилирования.

Несколько лет назад видного советского специалиста в области биоэнергетики В. Скулачева спросили, что еще нужно сделать для развития этого направления биохимии. Ученый сказал: «Я думаю, что нам надо спокойно дальше работать, и вслед за четким ответом на вопрос, «что происходит в митохондриях», который мы уже имеем, получить не менее четкий ответ на вопрос о том, «как это происходит». Это будет лучшим ответом нашим оппонентам».

Глава III

У НАЧАЛА ВСЕХ НАЧАЛ

Есть направления биологических наук, возникновение которых обусловлено бурным развитием ядерной физики. Они дети атомного века. К их числу может быть отнесена радиационная биохимия.

Недавно один довольно известный в научных кругах молодой физик так изложил свое понимание радиационной биохимии.

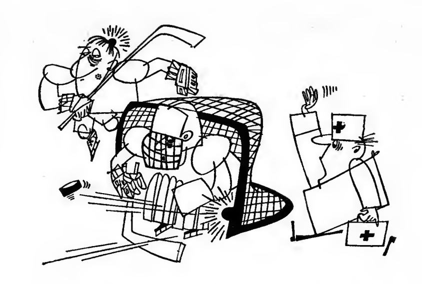
«Все ясно, — начал он и нарисовал мелом на черной доске жирной линией кружок, извилистую стрелку — символ ионизирующей частицы или кванта энергии. — Сначала квант энергии должен поглотиться тканью».

Физик весело и снисходительно посмотрел на слушателей, как бы говоря: уж такие-то вещи надо знать.

«Поглощенная энергия вызывает ионизацию молекул или их возбуждение. Возбужденные молекулы могут отдать энергию обратно в виде тепла. Но часть возбужденных молекул может и не отдать энергии, а вступить в необычные для клетки реакции. Ионизированные молекулы могут проделать то же самое. Вот эти необычные реакции и составляют предмет изучения радиационной биохимии. Как видите, все очень просто».

Физик стер мокрой губкой кружок с извилистой стрелкой, символ ионизованных и возбужденных молекул, стряхнул крошки мела с пиджака и удовлетворенный сел на место. К сожалению, он во многом искренне заблуждался. Радиационная биохимия изучает проблемы несоизмеримо более сложные. Попробуем изложить все по порядку.

Люди долго не знали, что ионизирующая радиация их старый и добрый сосед. Ведь население земного шара всегда подвергалось и подвергается облучению от внешних источников ионизирующей радиации: космических лучей и гамма-лучей природных радиоактивных элементов. Источники ионизирующей радиации существуют не



только вне нас. Онн есть в воде, которую мы пьем, в пнще, которую мы потребляем, и в воздухе, которым мы дышим. Оии постоянная составная часть нашего тела. Более того, все виды ионизнрующей радиацнн существовали всегда — до возннкновення нашей планеты, в момеит возникиовения жизни, на всех этапах эволюцнонного процесса...

Все мы немножечко радиоактивны. Ведь углерод-14, калнй-40 и миогие, многие другие радиоактнвиые изотопы — наши постоянные спутникн.

Ионнзирующее излучение — это любое нзлучение, взаимодействне которого со средой прнводнт к образованню электрнческнх зарядов разных знаков. Вот о нем-то в дальнейшем н будет идти речь.

Для нзмерення ионнзнрующей раднацнн существует целый ряд еднниц. Еслн хотят выразить в единицах нзмереиия количество поглощенной энергнн, то говорят о «бэрах». Бэр — это бнологический эквивалент реитгена. Как миллнметр составляет одну тысячную долю от метра, так и мнллнбэр — одну тысячную от бэра. Можно дать и другое легкозапоминающееся определение миллнбэра: однн мнллнбэр означает, что на каждый квадратный сантиметр площади тканн животного попадает миллнон радноактивных частнц.

Вот что важно знать. Человечество всегда подверга-

лось и подвергается воздействию природного радиационного фона, составляющего постоянный и необходимый элемент внешней среды. Иными словами, с самого момента своего рождения все мы «получаем» эти бэры.

В европейской части Советского Союза, например, доза облучения от естественного фона в среднем составляет 130 миллибэр в течение года. Обратите внимание, в среднем. В зависимости от района, в котором вы проживаете, она колеблется от 70 до 200 миллибэр в год. Жители высокогорий облучаются в значительно больших дозах. Воздушная «подушка» над ними несколько потоньше, и ее легче пробивают космические лучи. В некоторых районах Индии годовая доза облучения превышает 800 миллибэр. Причина этого уже другая: слишком близко к поверхности земли залегают руды, богатые радиоактивными изотопами.

Говорят, статистика способна переработать любые цифры. Американцы рассчитали потребности среднего жителя Соединенных Штатов в пище, воде, воздухе. Совсем недавно были определены дозы облучения среднего американца. Он, так же как и житель европейской части Советского Союза, получает около 130 миллибэр в год. И вот что любопытно. Значительные колебания наблюдаются даже у жителей одного города. Житель Нью-Йорка в районе Бруклина получает на десять миллибэр в год меньше, чем человек, проживающий в районе Манхэттена.

Доза облучения может даже меняться в зависимости от строительного материала, из которого построен дом. Живущие в деревянном доме получают за год на 40 миллибэр меньше, чем жильцы кирпичного. Если же ваш дом построен из гранитных камней, то годовая доза облучения возрастет на 50 миллибэр по сравнению со всеми другими строительными материалами.

Несмотря на постоянное радиационное окружение, человечество не только существует, но и успешно развивается. Уже одно это позволяет сделать неоспоримое заключение: радиация — наш вполне терпимый сосед.

Мы живем в атомном веке. Ионизирующая радиация все шире внедряется в наш быт. У вас маленькая неприятность, неожиданно разболелся зуб. Зубной врач рекомендует немедленно сделать рентгеновский снимок. Вы идете в рентгеновский кабинет, садитесь в кресло, и вам, не сходя с места, делают снимок. Облучение дли-

лось доли секунды. Какую дозу ионизирующей радиации вы получили? Американские исследователи рассчитали, что обычный рентгеновский снимок у зубного врача добавляет вам 20 миллибэр. Все тот же средний американец получает за счет медицинских обследований около 70 миллибэр за год.

Неспециалисту представить эффективность биологического действия этих бэров не так-то просто. С одной стороны, человек получает природные миллибэры в незначительном количестве, с другой — определенный генетический эффект они оказывают.

Американские специалисты иногда приводят шутливый пример, основанный, однако, на вполне серьезном расчете.

В повседневной жизни, говорят они, мы совершаем действия, которые способствуют появлению новых изменений в нашем собственном генетическом материале. Привычка некоторых мужчин носить узкие брюки (а не шотландскую юбку, например) вызывает повышение температуры половых желез. В свою очередь, повышение температуры способствует изменениям в генетическом аппарате половых клеток. Поэтому один миллибэр, утверждают некоторые эксперты, вызывает такой же

биологический эффект, как ношеиие узких брюк в течение одного часа.

В современной жизни практически любая вещь может стать опасной, если с ней не обращаться должным образом. Пузырьки воздуха могут стать смертельно опасными, если они проникнут в кровеносные сосуды, вода — если попадет в легкие... Подобные примеры многочисленны. Однако мы научились жить в окружении этих потенциальных опасностей. Конечно, ионизирующая радиация таит в себе потенциальную опасность, если с ней обращаться легкомысленно.

У некоторых людей создалось ложное впечатление, что проникающие лучи — плохо изученное, даже таинственное явление. Это серьезное заблуждение.

На самом деле ионизирующая радиация изучена значительно лучше других потенциальных опасностей, имеющихся в окружающей нас внешней среде. За ней как фактором внешней среды ведется самое тщательное, самое систематическое наблюдение. В Советском Союзе, например, постоянно работает Национальная комиссия по радиационной защите при Министерстве здравоохранения. Эта комиссия устанавливает и нормы радиационной безопасности.

Считается, что такая доза не должна превышать 5 бэр в течение тридцати лет. И в эту суммарную дозу не должны входить миллибэры, полученные человеком при медицинских обследованиях. В нее не входит и доза облучения за счет естественного, природного фона.

Большие дозы радиации таят в себе опасность для здоровья человека. Однократное облучение всего тела гамма-лучами в дозе 100 бэр вызывает легкую форму лучевой болезни, 250 бэр — болезнь средней тяжести, при дозе 450 бэр, если не лечить, 50 процентов облученных должно погибнуть.

Ионизирующая радиация может быть невероятно грозной, если ее используют в военных целях.

Три десятилетия назад, в августе 1945 года, на японской земле с интервалом в несколько дней поднялись к небу два «гриба» атомных взрывов. Американский журналист, летевший на борту «летающей крепости», с которой велось наблюдение за результатами бомбардировки японского города Нагасаки, оставил такую запись: «Над землей поднялся огненный столб высотой в 3000 метров. От его вершины отделилось ки-

пящее грибовидное облако, достигшее 15-километровой высоты». Итальянский журналист так описывает результаты атомного взрыва: «Люди, оказавшиеся непосредственно под огненным шаром, мгновенно превратились в пузырьки газа. От тех, которые отстояли немного дальше, осталось небольшое жировое пятно».

В Нагасаки облучению смертельными дозами ионизирующей радиации подверглись все, кто находился на поверхности земли на расстоянии одного километра от эпицентра. 73 884 человека были убиты сразу. 74 904 — получили тяжелые увечья.

Мирный атом уже сегодня приносит огромную пользу человечеству.

Облучение злокачественных опухолей прекращает их рост. Поэтому лучевая терапия — один из основных методов лечения раковых заболеваний.

Облучение в дозе 100 тысяч бэр убивает микроорганизмы и используется для стерилизации в медицинских целях. Проникающие лучи используют и для консервации пищевых продуктов.

Семена растений, облученные в строго определенной дозе, прорастают и созревают быстрее, дают повышенные урожаи.

Все та же ионизирующая радиация служит для вы-

ведення новых сортов полезных растений, полезных мнкроорганизмов.

Какой необыкновенно широкий спектр биологического действия ионнзирующей радиацни!

Незиачительные дозы природиого радиацнониого фона как обязательные факторы виешией среды. Это один полюс бнологического действня. Дозы гамма-лучей в колнчестве нескольких сотен бэр, таящне в себе смертельную опасиость для жизнн. Это другой полюс. Таким образом все зависит от того, в каких целях будет нспользоваться иоиизнрующая раднация.

РАДИАЦИОННАЯ АТАКА

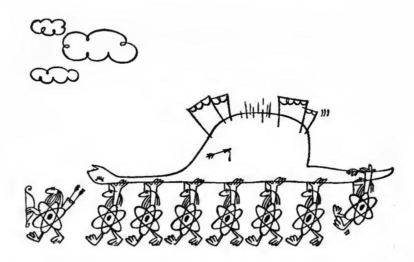
Странно, ио факт: в процессе эволюции живые организмы не выработалн оргаиов чувств, способиых ощущать иоиизирующую раднацню. Ведь на всем протяжеинн эволюционного процесса оиа не представляла опасности для живой клетки.

А если мощиый поток эиергин из источииков ионнзирующей раднации ворвется в здоровую живую клетку, если раздастся такой беззвучиый залп? Ведь при этом количество поглощенной энергии всегда бывает ннчтожно мало, а бнологический эффект значителен. Это один нз самых загадочных феиоменов радиацнонной биохнмии. Попробуем разобраться в том, что проясходнт.

Организм облучен гамма-лучами в дозе 1000 бэр. Кванты ворвалнсь в клетку. Та часть энергии, которая поглотнлась, немедленно преобразовалась в возбуждеиные и йонизированные атомы и молекулы. Еще одиа стотысячная секуиды — и в молекулах произойдут серьезные нзменения.

Но на практике, например, при леченин раковых заболеванй, облучение продолжается длительио. А это зиачнт, что каждый нз мгновенно протекающнх процессов повторяется миогократно в течение всего пернода облучеиия. Следовательно, все время происходят и молекулярные изменения.

Кваиты энергии несоизмеримо малы по сравнению с атомамн и молекуламн. Для кваитов эиергнн клетка в определенном смысле «дырява». При облучении часть квантов пройдет клетку иасквозь и ие вызовет никакого



биологического эффекта. Но какая-то другая часть энергии все же поглотится, и вот только эта поглощенная энергия поразит клетку.

Влетевшая в клетку иоиизирующая частица может выбить электроны из атомов и разорвать определенные химические связи. Изменяется химическая структура молекулы и одновременно с этим ее химические свойства. А это означает нередко начало конца клетки.

Клетка — это своего рода единица живой материи. Каждая клетка окружена полупроницаемой оболочкой, мембраной. Она состоит из белков и липидов и служит настоящим барьером проницаемости различных веществ в клетку. В мембране содержатся (иногда говорят, встроены) разнообразные ферменты, ускорители химических процессов. Она играет исключительно важную роль в системе активного переноса иоиов натрия и калия.

Внутри клетки расположено ядро. Оно окружено ядерной оболочкой с крупными порами. Внутри ядра сосредоточен генетический аппарат клетки — ДНК. Кислота, в свою очередь, связана с белком, который иазывают гистоном. ДНК иаходится ие в свободном состоянии, а организована в так называемые хромосомы.

Внутри клеток можно заметить много других мельчайших образований. Это митохондрии. Ииогда они

составляют до 20 процентов жидкого содержимого клетки. Именно здесь происходит окисление аминокислот, углеводов и липидов — жироподобных веществ. Во внутренней части митохондрий содержатся ферменты, участвующие в переносе электронов и наработке энергии.

Есть в клетке и другие образования. В лизосомах (этих мельчайших пузырьках, содержащих целый набор ферментов) идет переваривание разнообразных веществ, попадающих внутрь клеток. В рибосомах происходит синтез белка. Рибосомы — это в определенном смысле самая настоящая «белковая фабрика».

Вся остальная часть клетки — ее жидкая часть — носит название цитоплазмы. В ней содержится огромное количество самых различных ферментов. Вся цитоплазма, в свою очередь, состоит из уплощенных пузырьков, образований, напоминающих микроскопически малые цистерны, которые связаны между собой микроканальцами.

Итак, для живой клетки характерны высокая специализация, теснейшая взаимосвязь всех функций. Но в организме млекопитающих клетки находятся в еще более сложных взаимоотношениях друг с другом, а их деятельность контролируется центральной нервной системой, регулируется с помощью гормонов. Наконец, организм имеет единую кровеносную систему.

Представим себе, что с экспериментальными целями облучают живые клетки. Рассмотрим конкретный случай: облучаются клетки экспериментальной мыши. При облучении в клетке начинается жестокая война. Чем выше доза, тем сильнее нападающая сторона. Много клеток страдает в результате прямого попадания квантов энергии в молекулы биологически важных веществ. Значительно больше образуется продуктов косвенного действия радиации: продуктов радиационного распада воды и активных осколков молекул, которые называют радикалами.

Пострадавшая клетка мобилизует все силы для защиты, для восстановления. Процессы ионизации, возбуждения молекул, образование измененных молекул происходят одновременно во всех составных частях клетки и во всех тканях. Лучевое поражение начинается сразу во многих точках. Одновременно в организме активируются системы, которые исправляют, репарируют измененные радиацией биохимические процессы.

Конечный результат — выживает клетка или погибает — зависит от этих противоположно направленных потоков явлений.

Рядовой солдат не представляет себе картины битвы на большом участке фронта. Своими глазами он видит немногое. На картах армий и фронтов события приобретают масштабность. Но зато солдат на себе чувствует, что значит острие стрелки, нацеленной на штабной карте на его участок фронта.

Эшелоны нападающих — кванты — достигли клеточной оболочки (мембраны). Она как первая оборонительная линия. В результате изменена проницаемость мембран. Но ведь значительная часть ферментов «вмонтирована» в мембраны, или, как говорят биохимики, упорядочена. В результате действия проникающих лучей эта упорядоченность нарушается. И, пожалуй, одно из главных последствий радиационного воздействия — разлаживается прежде четкая согласованность работы ферментов.

Железная диалектика связи «причины» и «следствия» немедленно вступает в силу.

Если поток квантов ударил по мембранам, деятельность всех ферментных систем дезорганизуется, искажается минеральный обмен и такая его важная часть, как обмен натрия и калия. Калия всегда значительно больше внутри клетки, чем натрия. Мембраны всегда активно откачивают натрий из клетки. В результате облучения этот натриевый насос портится.

...Радиационная бомбардировка клетки продолжается.

В ядре клетки энергия захвачена непосредственно молекулами ДНК. Произошло прямое попадание «снаряда». В отдельных участках молекулы возникли разрывы и повреждения. Нарушилась и проницаемость ядерной мембраны. Сквозь нее, как вражеские лазутчики, стали проникать отдельные ферменты из других составных частей клетки. Специальные ферменты начали расщеплять молекулы ДНК — главного генетического материала наследственности.

Все это приводит вскоре к задержке деления клетки. И если доза облучения была значительной, то в дальнейшем деление становится невозможным, и клетка гибнет. Если же радиационный удар был не столь массивным, то легко заметить работу «аварийных команд»

клетки. Процессы восстановлення начинаются вскоре за «нападеннем». Однн ферменты словно вырезают поврежденные участки ДНК, другие — сшивают поврежденные цепн молекул.

Энергия ионнзирующей частнцы может поглотиться митохондриями, в состав которых входят белки. Нити белковых молекул могут сократиться, сжаться, исказить тонкую структуру мнтохондрий. Нарушится работа ферментов. Митохондрия начнет пронзводить меньше энергни. Что за этим последует, легко представить. Вообразим на мгновение, что произойдет в большом современном городе, еслн прекратится его снабжение электроэнергией. Чтобы избежать энергетнческого кризнса, клетка начинает компенснровать иедостаток эиергнн за счет более радиоустойчнвого процесса — биохимнческого превращения углеводов.

А еслн кванты ионнзнрующей радиацни попадут в рибосомы? Тогда может быть поражена сама «белковая фабрика» клеток.

Но вот радиационная атака достигла лизосом, внутри которых заключен большой набор ферментов, вызывающих переварнвание всех чужеродных частиц, попадающих в клеткн. В таком случае джнни выпущен из бутылки, может наступить процесс самопереварнвания клетки. Клетка не сумела отразить радиационную атаку и погибла. Каковы же главные причины ее гибелн?

Пораженне клеткн ионизнрующей радиацией бывает комплексным: оно начинается одновременно в ряде биохнмическнх систем, расположенных в самых разнообразных микроструктурах клетки. Особенно существенную роль в радиационном пораженни клетки играют нуклеиновые кислоты и в первую очередь ДНК. Клетка теряет способность к деленню. При лучевом поражении нарушается тонкая регуляция биохнмических процессов, ферменты, отвечающие за «ремонт» повреждений в ДНК, не справляются со своими задачами, и на фоне нарастающего биохимического хаоса клетка гибнет. Именно такую картину наблюдают при облучении раковых клеток.

Мы рассказали о случае, когда доза облучения была смертельной для многих млекопитающих и человека. А какне процессы произойдут в клетке при дозе облучення всего в 100 бэр? Тут мы можем встретиться с отдаленными последствиямн лучевого поражения, которому предшествует пернод мнимого благополучия.

В прннципе при дозе 100 бэр могут иаблюдаться те же процессы, с которыми встречаются и при дозе 1000 бэр. Одиако число центров поражения после раднационной бомбардировкн будет значительно меньше, а процессы восстановления — эффектнвиее.

В одиом случае восстановительные процессы залечат все раиы, иаиесенные радиационной атакой. В другом — следы войны останутся. Если произошли серьезные нзменения генетического аппарата, то могут встретиться н отдаленные последствия лучевого поражения: увеличивается чнсло уродов в потомстве, чаще возникает такое заболевание, как рак, наблюдаются следы преждевременного старення.

Теперь представим себе, что доза облучения экспериментального животного еще меиьше, например, всего 10 бэр. Обнаружнть влияние такой дозы на млекопнтающих даже современными биохимическими методамн дело непростое.

Ученые облучали экспериментальных животных, обычно мышей и крыс, ежедневно, в течение нескольких месяцев в дозе 10 бэр. И иа большом количестве жнвотных удалось, например, иаблюдать укороченне сроков жизни как облученных родителей, так и их необлучеиного потомства. Это свидетельствует: доза в 10 бэр тоже вызывает изменения в генетнческом аппарате клетки, которые ие успевают восстаиавливаться и накаплнваются в процессе облучения. Значнт, длительное облученне в дозе 10 бэр в день тоже весьма нежелательно для млекопнтающих н, конечно, для человека.

Существует еще одно загадочное свойство нонизирующей радиации: иезначительная, но строго определенная для каждого внда доза может вызвать эффект стимулирования биологических процессов. Эта поразнтельная особеиность проникающих лучей уже широко используется человеком. Если, напрнмер, облучать семена кукурузы гамма-лучами, то семена прорастают быстрее, а растения развиваются лучше. То же наблюдают при облучении семян овощей. Более того, врачам всего мира хорошо известио благотворное влияние радоновых ванн иа человеческий оргаиизм.

В умелых руках исследователя разрушительная сила, таящаяся в иоиизирующей радиации, может приносить огромную пользу человечеству.

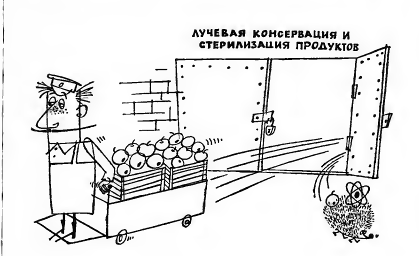
Бнохимический механизм радиационной стимуляции

изучен еще недостаточно. Предполагают, что в клетке появляются какие-то химические соединения, которые интенсифицируют ряд процессов синтеза.

Доза гамма-лучей в 1000 бэр вызывает гибель живой клетки. Радиационная атака приведет к биохимическому хаосу, затормозит или остановит обменные процессы, прекратит деление клетки.

Воспользуемся этим свойством радиации в мирных целях. Картофель обладает одним неприятным свойством. Где-то в конце зимы и весной он начинает прорастать, снижает свои вкусовые качества, клубни теряют упругость, сморщиваются. Исследователи решили подобрать такую дозу проникающих лучей, которая резко тормозит жизнедеятельность клубней картофеля. Снизить интенсивность биохимических процессов — это означает задержать или остановить полностью прорастание картофеля. Это, конечно, выгодно только в одном случае, когда все облученные клубни используются в пищу, а не как посевной материал.

Задержать прорастание — это решение только небольшой части задачи. Если ионизирующую радиацию хотят использовать как средство консервации пищевых продуктов, то надо доказать, по крайней мере, следующее: облученные продукты (картофель, зерно, овощи, фрукты) полностью безвредны для человека или жи-



вотных. Проникающая радиация не должна менять технологических качеств облученного пищевого сырья.

Радиация не должна влиять и на вкусовые качества. Ведь бывают же пищевые продукты весьма питательные, но далеко не вкусные. Вспомните, например, о рыбьем жире, который вам иногда давали в детстве. Добавим, облученному продукту необходимо сохранить привычный вид, более того, он должен иметь и товарный вид: быть приятным для глаза. Ведь румяное, хрустящее на зубах яблоко всегда лучше, чем таблетка витамина С. Не так уж мало требований к облученному картофелю, зерну или фруктам.

Многолетние изыскания начались одновременно в Советском Союзе, США, Англии, Франции, Чехословакии, Польше, Канаде. В первую очередь обращалось внимание на лучевую консервацию или стерилизацию продуктов массового потребления: зерна, муки, картофеля, мяса, рыбы.

После многолетних поисков была найдена оптимальная консервирующая доза ионизирующей радиации для картофеля. 10 тысяч бэр. Ни больше и ни меньше. Ведь при меньших дозах эффект консервации был невысок. А при больших дозах наблюдались нежелательные явления.

Мне приходилось видеть опыты по использованию гамма-лучей кобальта-60 для консервации картофеля. Серии целлофановых пакетов с картофелем загружали в жерло люка мощной кобальтовой установки. Нажата кнопка, кобальтовые стержни вылетели из гнезда, облучение началось. Через различные интервалы времени клубни извлекали из облучателя и помещали в хранилище. Ранней весной контрольные, необлученные партии проросли. Беловатые проростки придавали сморщенным клубням жалкий вид. Облученный картофель выглядел так, словно его совсем недавно выкопали из земли.

Это только один из многих примеров использования ионизирующей радиации для хранения пищевых продуктов. В основе всегда одно: при строго определенной дозе гамма-лучей тормозятся биохимические процессы, связанные с делением клеток, с митозом, с удивительными превращениями «самой золотой из молекул» — ДНК.

И тут снова возникает вопрос, который давно вол-

нует исследователей. Определенный естественный радиационный фон на Земле существовал всегда. Может ли он играть какую-то роль в биологических процессах, а если да, то какую?

ВЫСТРЕЛ В МИШЕНЬ

Проблема происхождения жизни на Земле еще надолго останется одной из самых сложных. Когда это произошло и как? Каким образом некая совокупность молекул «научилась» воспроизводить себе подобных? Жгучая острота этих вопросов продолжает будоражить умы исследователей.

Наша планета образовалась по меньшей мере 4,6 миллиарда лет назад. Первичная атмосфера Земли резко отличалась от теперешней: в ней отсутствовал кислород, но было значительное количество аммиака, паров воды, сероводорода, водорода, углекислого газа... С течением времени из первичной атмосферы планеты исчезали водород, аммиак, метан... Начался процесс образования органических веществ из неорганических.

Сегодня исследователи способны воспроизвести в лаборатории условия, которые существовали 3—4 миллиарда лет назад. Можно искусственно составить газовые смеси, похожие на атмосферу древней Земли. Можно вести эксперименты при температуре, которая тогда существовала. Наконец, можно воздействовать на газовую смесь источниками энергии, которые были в то время. Их энергия неиссякаема. Они были, есть и будут: ультрафиолетовое излучение, природная радиоактивность, космическое излучение, электрические разряды...

Проведем такой эксперимент. Что же мы получим?

Метан может прореагировать с аммиаком и образовать цианистый водород. Это в высшей степени ядовитое для современных животных вещество в те далекие времена активно участвовало в созидательных процессах. Цианистый водород легко реагировал, например, с непредельными углеводородами, у которых есть двойные связи между атомами углерода. В результате этой реакции образовались предшественники современных аминокислот. Тех, что входят в состав белков животных, птиц, растений, насекомых... всего живого на планете.

Цнанистый водород служил важиым полупродуктом для сннтеза строительных блоков известной каждому современному человеку ДНК. Все тот же циаиистый водород был основой и для построения жирных кислот. А ведь оин стронтельный матернал для всех жироподобиых веществ.

Напрашивается закономерный вывод. Все основные типы бнологнческнх молекул, известные в настоящее время, — неизбежный результат эволюцнн химическнх веществ.

Какова роль нонизирующей раднацин в возннкновенни жнзнн на Земле? Всегда лн был одинаковым раднационный фон? И сегодня, н трн миллнарда лет назад?

Попытки ответить на эти вопросы предпрнннмались неоднократио. Во всех живых органнзмах всегда существовали ннчтожно малые количества природных радиоактнвных изотопов: урана, тория, калия... Так вот, по расчетам иекоторых ученых, поток излучеиия от тория, урана, калия 600 миллионов лет назад был на 6—7 процентов выше, чем сейчас. По даиным другнх исследователей, 3 миллнарда лет назад поток нзлучения был выше сегодняшнего в 2,2 раза. Так обстояло дело с природной радиоактивностью.

А с космической? Современиая атмосфера Землн иадежно защищает ее от опасных для жнзни доз ионнзнрующей радиации. Всегда ли земная атмосфера была таким иадежиым щитом?

В том-то и дело, что не всегда. Миогне исследователн счнтают, что древняя Земля не нмела атмосферы, сравнимой по своей массе с существующей. Этот атмосферный щит был бы ненадежен для живых существ. А сннтез органнческнх веществ из неорганическнх прн этнх условиях существенио облегчался.

Нельзя нсключнть н возможность периоднческого резкого увеличення иитенсивиостн космнческого нзлучення. Это бывает прн взрыве сверхиовых звезд. Такне космнческие катастрофы, конечно, происходят нечасто, в среднем один раз в 200—300 миллнонов лет. Но с ними прнходится считаться.

Существовалн и другие возможиостн для периоднческого увелнчения потока солнечной и космнческой раднации. По неизвестным пока прнчинам наша планета пернодически меняла свое магнитное поле. Одновремен-

но менялась и мощность радиации, излучавшейся на Землю. Поэтому исследователи высказывают мнение: при изменении магнитных полей могла внезапно повыситься интенсивность потока солнечной радиации и космических лучей.

Если суммировать все исследования, можно прийти к твердому убеждению: ионизирующая радиация играла важную роль в синтезе органических веществ из неорганических в условиях нашей Земли. А образование органических веществ — необходимая ступень на пути к возникновению жизни.

Вмешательство ионизирующей радиации в создание более сложно построенных молекул продолжалось и дальше. Имитируя условия, которые существовали на древней Земле, исследователи синтезировали сложно построенные белки, которые входят в состав наиболее важных в биологическом отношении молекул. Аминокислоты удавалось объединить в полимерные соединения, напоминающие простейшие белки. При нагревании или облучении растворов, состоящих из более простых соединений, создали молекулу такого характерного для живого организма соединения, как АТФ, — универсальный источник энергии для всех живых клеток. Эти примеры можно значительно приумножить.

Однако до образования живой клетки было еще далеко. И вот тут мы подходим к самому критическому моменту эволюции.

Существуют два основных и наиболее обстоятельно разработанных представления о возникновении жизни.

Советский ученый А. Опарин считает, что первые клетки, несущие признаки живого организма, возникли в первичном океане древней Земли. Этот океан в определенном смысле был своего рода первичным бульоном, в котором содержались белковые молекулы. Первые клетки родились в тот момент, когда вокруг одной или нескольких макромолекул возникла полупроницаемая оболочка — прообраз современной мембраны клеток.

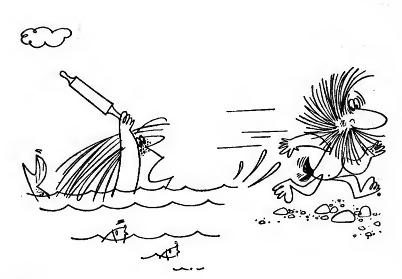
Брызги, летевшие от волн, могли образовывать капельки. Каждая из них окружалась слоем из жироподобных веществ толщиною в одну молекулу. Капельки захватывали из окружающей среды составные части «первичного бульона». Внутри капельки мог содержаться ансамбль молекул, напоминающих белок. Капелька

снова падала в океан, и на ней образовывался двойной слой мембраны.

На каком-то этапе эволюции подобные капельки стали обладать самой примитивной формой обмена веществ. Каким образом это произошло, пока неизвестно. Генетический аппарат клетки, ответственный за передачу наследственных признаков, возник на более поздних стадиях эволюции. Можно думать, что на первых стадиях образования живых клеток информация от одной клетки к другой передавалась с помощью белков.

Другая гипотеза происхождения жизни предполагает, что первыми возникли нуклеиновые кислоты, а не белки. Сторонники этой гипотезы считают, что молекула нуклеиновой кислоты несет признаки живого организма. Ведь эта кислота, говорят они, способна «организовать» синтез белка и воспроизвести молекулу, подобную себе. По их мнению, нуклеиновая кислота — это ген в «голом» виде.

Какой бы из теорий происхождения жизни ни придерживался исследователь, ему приходится учитывать, что все процессы формирования первых клеток происходили при определенном радиационном фоне. Ионизирующая радиация — и земная, и космическая — была всегда важным моментом эволюционного процесса.



Этот процесс шел медленно, но неотступно.

Прошло около 2,5 миллиарда лет — почти половина всей истории Земли, — и наконец из одноклеточных организмов стали образовываться многоклеточные.

Предполагают, что сначала один одноклеточный организм просто заглатывал другой одноклеточный организм. Потом установилась определенная форма сожительства между ними, мирное и взаимовыгодное сосуществование. И это сосуществование в конце концов стало просто необходимым для обоих организмов.

В ходе биологической эволюции медленно, но неотвратимо Земля была завоевана многоклеточными организмами. Нуклеиновые кислоты стали основным генетическим материалом.

В процессе эволюции живых существ ионизирующая радиация продолжала играть не меньшую роль, чем во время химической эволюции. Судите сами. Если облучать нуклеиновые кислоты, то в них могут происходить некоторые химические превращения. Иными словами, проникающие лучи вызывают изменения в генетическом материале клетки. Это должно привести к появлению новых признаков в потомстве. Большинство их будут вредными для организма, но некоторые, наоборот, приведут к образованию форм, более приспособленных к изменяющимся условиям среды. А это и является важным моментом эволюционного процесса.

В ЧЕМ БЫЛ ПРАВ ФИЗИК?

В начале главы мы познакомились с молодым физиком, который излагал свое представление о радиационной биохимии.

«Все ясно, — начал тогда он свой рассказ. — Сначала квант энергии должен поглотиться тканью...»

В этой части своего повествования молодой ученый был прав, потому что радиационная биохимия всегда начинается с радиационной физики и радиационной химии.

В принципе и при действии ионизирующей радиации в очень небольшой дозе (например, природный радиационный фон) и при облучении большими дозами (облучение злокачественной опухоли) всегда происходят одинаковые процессы.

Радиационная химия и физика в ряде случаев на-

столько тесно связаны между собой родственными узами, что отделить одну от другой просто невозможно.

Посудите сами. В результате взаимодействия гамма-кванта с веществом энергия передается электронам. Последние отрываются от атомов и молекул и начинают двигаться с большими скоростями. Это так называемые вторичные электроны. Они расходуют свою энергию на ионизацию и возбуждение атомов и молекул.

Все эти процессы происходят чрезвычайно быстро. Житейское слово «быстро» должно иметь конкретный физический смысл. Время, расходуемое на поглощение кванта энергии, измеряется невероятно малой величиной. Необходимо одну секунду разделить на единицу с 16 нулями.

Если облучать чистую воду, будут образовываться осколки молекул воды. Осколки молекул, обладающие повышенной способностью вступать в химические реакции, называют радикалами. Примером химического преобразования воды может служить перекись водорода.

В состав нашего тела входит много воды. В теле взрослого человека ее от 43 до 61 процента, у новорожденных детей еще больше. При поглощении квантов энергии молекулами воды, входящими в состав тела человека, также будут образовываться радикалы и продукты ее химического преобразования. В опытах на животных и простейших организмах это заключение подтверждается экспериментальным путем.

А что получится, если облучать не чистую воду, а раствор? Например, что образуется, если подействовать гамма-лучами на раствор органического вещества в воде?

Сначала образуются радикалы воды, ионизованные и возбужденные молекулы органического вещества. А потом в результате сложных взаимодействий между собой возникают два основных типа соединений: радикалы органического вещества и продукты химического преобразования этого соединения.

Избыток энергии, который заключен в возбужденных молекулах, может выделиться в виде тепла. После этого молекула «успокаивается» полностью.

В живом организме, помимо воды, огромное количество органических и неорганических молекул. После облучения из них образуется большое количество разнообразных радикалов, ионизованных и возбужденных мо-

лекул. И вот что важно: между ними возможны такие реакции, которые в здоровой клетке никогда не идут.

Статистика нередко пользуется термином «усредненный человек». Почему бы в таком случае и нам не воспользоваться термином «усредненная живая клетка»?

Специалисты по радиационной биохимии рассчитали: после облучения в дозе 1000 бэр в усредненной клетке животного образуется три миллиона возбужденных и ионизованных молекул, а в усредненном ядре клетки 900 тысяч!

В ядре сконцентрированы основные запасы наследственного материала — ДНК. 900 тысяч беззвучных радиационных выстрелов по ядру клетки, конечно, представляют для нее смертельную опасность.

Реакции между свободными радикалами, ионизованными и возбужденными молекулами идут значительно медленнее, чем сам процесс поглощения энергии. Они протекают в течение одной стомиллионной доли секунды. Но есть и настоящие тихоходы. На такие реакции тратится одна сотая секунды. Вслед за этими реакциями в облученном организме могут наблюдаться изменения обмена веществ. Чтобы их заметить, требуются секунды, минуты или даже часы.

Но вот что очень характерно для живой клетки. Поглощение энергии кванта даже молекулой наследственного вещества — самой ДНК — совсем необязательно должно сопровождаться необратимыми нарушениями. Ничего подобного. Клетка мобилизует починочные механизмы для восстановления поврежденных молекул. И не только мобилизует. Через некоторое время после квантовой бомбардировки нередко наступает полное восстановление поврежденной молекулы.

Все эти процессы — поражения и восстановления — идут при облучении клетки в широком диапазоне доз. И вот тут мы встречаемся с удивительным феноменом радиационной биохимии. Действие ионизирующей радиации на родителей может проявиться у детей, или только у внуков, или даже более далеких потомков.

РОДИТЕЛИ, ДЕТИ, ВНУКИ И ПРАВНУКИ

Пожалуй, один из интереснейших феноменов радиационной биохимии — генетический эффект ионизирующей радиации — дал интереснейшую информацию для размышлений целому поколению экспериментаторов и теоретиков. Генетики и биохимики, цитологи и врачи, специалисты по молекулярной биологии, физики, «ударившиеся» в биологию, и биологи, увлекающиеся методами математического моделирования биологических систем, — все они пытались ответить на вопрос: почему облучение родителей даже сравнительно невысокими дозами ионизирующей радиации может сказаться не только на детях, но и на внуках. Действительно, почему?

Чтобы ответить на этот вопрос, для начала попробуем провести эксперимент.

Сразу оговоримся, сделать это непросто. Чтобы получить достоверные данные, надо поставить опыт на тысячах экспериментальных животных. Да, да. Не на десятках, не на сотнях, а на многих тысячах, например, мышей. Если животных будет меньше, наши данные окажутся статистически недостоверными.

Сначала зайдем в современный виварий — целый комплекс сооружений, в которых живут экспериментальные животные. Совсем недавно, например, я детально знакомился с работой такого вивария. Это было в Бель-

гии, в радиобиологическом отделе атомного центра в маленьком городке Моле.

В сосновой роще, очень похожей на подмосковную, стоит большое одноэтажное здание. Это виварий.

В помещении вивария идеальная чистота. Совсем нет деревянных деталей: их трудно стерилизовать. Кругом только стекло, керамика, синтетические полимеры, анодированный дюраль, нержавеющая сталь. Одним словом, современные строительные материалы. Воздух кондиционированный, в помещении — автоматы, поддерживающие постоянную влажность и температуру. Красивые небольшие клетки для мышей сделаны из прозрачного термостойкого пластика. Это не случайно. Ведь клетки приходится не только мыть в моечных машинах, но и стерилизовать в автоклавах.

Животных кормят искусственными гранулированными кормами. В прессованных таблетках все необходимое для жизни: белки, жиры, углеводы, витамины, микроэлементы. Подстилка для мышей, мелкая деревянная стружка, предварительно стерилизуется. В клетках — автопоилки. На стеллажах из нержавеющей стали тысячи и тысячи симпатичных сереньких, черных и пестрых зверьков.

Чтобы обнаружить генетические повреждения в потомстве облученных родителей, современные исследователи работают только с животными чистых линий, иными словами, на генетически однородном материале. Этих линий довольно-таки много. Они порой носят замысловатые названия, что-нибудь вроде «С-57-блек». Но названия линий международные, они понятны специалистам в разных странах, говорящим на разных языках.

В зависимости от задач, которые решают ученые, подбирается и соответствующая линия животных.

Придется провести длительный эксперимент. Он может растянуться или на много месяцев, или на несколько лет. И это закономерно. Мы хотим облучать родителей, например самок мышей, и наблюдать за появлением генетических отклонений в потомстве на мышиных детях и внуках. Заметить эти отклонения непросто: их сравнительно мало.

Изменения в наследственном материале генетики называют мутациями. Мутация — это какое-то отклонение от нормы. Если хотите, мутация — это ошибка, которая допущена при печатании копии с оригинала. Но именно

с помощью мутаций вид может приспосабливаться к изменяющимся условиям внешней среды.

Мутации наблюдают в живых организмах постоянно, но в очень небольшом количестве. Их вызывают различные химические вещества и ионизирующая природная, естественная радиация. Такие мутации называют естественными, или спонтанными, возникающими самопроизвольно. Если мы хотим выявить влияние дополнительных количеств проникающей радиации на потомство, то животные со спонтанными мутациями должны служить нам контролем.

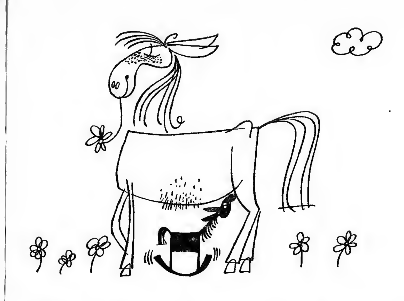
Теперь возьмем 2 тысячи самок в контрольную группу, через определенный срок у них появятся мышата. Внимательно исследуем все многотысячное беспокойное потомство. Из 10 тысяч обследованных мышат у 100 обнаруживаются отклонения от нормы. Это результат так называемых спонтанных мутаций.

Другую группу из 2 тысяч самок облучим в дозе 50 бэр. Затем обследуем 10 тысяч новорожденных мышат и обнаружим уже у двухсот из них отклонение от нормы. Таким образом, облучение самок мышей привело к увеличению генетических отклонений в потомстве.

Ученые считают, что доза, увеличивающая частоту спонтанных мутаций в половых клетках человека, может колебаться от 10 до 100 бэр. Но чтобы прийти к такому ответственному заключению, потребовалось провести опыты на многотысячной армии экспериментальных животных.

Если исследователи хотят обнаружить генетические отклонения от нормы у внуков и правнуков, чьи бабушки или прабабушки были облучены (речь идет, конечно, об экспериментах на мышах), число животных в опыте необходимо резко увеличить. Это объясняется довольно-таки просто. Говоря житейским языком, у внуков и правнуков пораженные гены все больше и больше будут «разбавляться» здоровыми генами. И чтобы статистически достоверно доказать влияние облучения прабабушки на правнуков, нужно провести грандиозные по числу особей эксперименты. И не один, не два, а десятки, иногда сотни исследований. Только после этого становится возможным перенести результаты опытов с животных на человека.

Вот любопытные расчетные цифры, взятые из одной интересной книги «Концепция биологического риска воз-



действия ионизирующего излучения», изданной в Советском Союзе в 1973 году. Если предположить такой случай, что большая масса людей подвергнется облучению в дозе 1 бэр, то в этом случае среди миллиона родившихся детей число видимых мутаций увеличится всего на 16 случаев. Еще раз следует подчеркнуть, что это данные расчетные. Они опираются только на эксперименты, проведенные на многотысячной армии мелких лабораторных животных.

16 случаев — увеличение, конечно, незначительное, но факт остается фактом.

Статистика — наука упрямая.

Говорят, испанский король Альфонс X Кастильский, живший в XIII веке, был не лишенным юмора монархом. Однажды под натиском навалившихся на него сложных государственных дел он высказал крамольную по тому времени мысль. «Если бы господь бог, — изрек король, — сделал мне честь спросить мое мнение при сотворении мира, я бы ему посоветовал сотворить его получше, а главное — попроще».

Пожалуй, пожелай Альфонс X Кастильский изучать современные проблемы радиационной биохимии и радиационной генетики, ему бы пришлось нелегко. Сокро-

венные механизмы действия ионизирующей радиации на генетический материал не назовешь простыми.

В ядре клетки ДНК упакована в специальных образованиях, которые называют хромосомами. Можно сказать и так: гены объединены в хромосомы. Деление клетки на две дочерние биологи называют митозом. Важную часть процесса митоза составляет расщепление хромосом на две части и последующее их расхождение к полюсам клетки (полюс в клетке — это, разумеется, условное название).

Для удобства изучения процесса митоза его разделяют на несколько стадий, или фаз, каждая из которых имеет собственное название. Следует, конечно, помнить, что разделение на фазы тоже условно. На самом деле митоз представляет собой непрерывный процесс.

Первая фаза характеризуется наибольшей активностью обмена веществ в клетке. Вторая фаза — это подготовка клетки к делению. Хромосомы удваиваются, потом закручиваются в спираль и поэтому становятся и потолще и покороче. Оболочка ядра, в котором были упакованы хромосомы, растворяется. В третьей фазе хромосомы выстраиваются по экватору клетки, а потом расходятся к полюсам. В конце следующей фазы каждая хромосома уже имеет характерный для данного вида клеток внешний вид. Наконец последнюю фазу митоза можно назвать фазой восстановления. Хромосомы раскручиваются, становятся тоньше, вновь появляется оболочка ядра. Наконец клетка делится на две половинки, каждая из которых имеет собственное ядро.

Процесс размножения клетки идет именно таким путем. Сестринские хромосомы являются точными копиями. Именно поэтому дети похожи на родителей. Но при передаче наследственных признаков иногда возникают ошибки. В результате эволюционного процесса эти ошибки могут сохраниться. Но с этими генетическими ошибками — с этими мутациями — все обстоит не так-то просто, как может показаться с первого взгляда.

Ионизирующая радиация может вызывать мутации разного типа. Например, так называемые точковые мутации. Это конкретные физико-химические изменения в каком-то месте, в какой-то точке молекулы ДНК.

Другой важный вид мутаций связан с нарушением самой структуры хромосом, с изменением структуры нити.

И наконец, полезно познакомиться еще с одним ви-

дом мутаций. Она вызывается изменением числа хромосом. Их становится меньше или больше.

Всякая систематика, конечно, носит условный характер. Но в то же время только с ее помощью удается упорядочить наши знания. Она — нечто вроде морской карты для капитана, ведущего судно в безбрежном океане.

Генетики делят мутации еще на две группы. Одну группу они называют доминантными мутациями, другую — рецессивными. Если мутация доминантна, она выявится уже в ближайшем поколении. При облучении родителей изменения будут выявляться у детей. Рецессивные мутации могут появиться спустя одно или несколько поколений позже. Другими словами, при облучении будущих бабушек и дедушек результаты облучения могут проявиться на внуках и правнуках. Правда, дело облегчается тем, что рецессивные мутации могут вообще не проявиться ни в одном из следующих поколений. Как говорится, нет худа без добра.

Один из крупных современных биологов, Д. Мэзия, как-то шутливо заметил: «Благодаря размножению клеток жизнь ухитряется обвести вокруг пальца время. При наилучших условиях продолжительность жизни отдельных клеток измеряется днями, месяцами, самое большое — десятилетиями. И по мере того как идет время, все живое начинает стареть.

Однако благодаря размножению клеток время можно повернуть вспять и притом с двойным выигрышем — вместо одной клетки получить две».

Развивая эту мысль, можно добавить: благодаря ионизирующей радиации живая клетка приобрела ту дополнительную гибкость и способность меняться в зависимости от изменений окружающей среды, которая и позволяла ей выживать на протяжении миллионов лет.

И вот тут возникает один из самых трудных, самых притягательных и волнующих вопросов: а каков интимный механизм возникновения мутаций, которые вызывает ионизирующая радиация?

Несколько раньше мы уже рассказывали о так называемых точковых мутациях. Природа их стала понятной в последнее время.

Молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты построена из простых составных частей, пуриновых и пиримидиновых оснований. Так вот, если ионизирующая радиа-

ция вызывает точковые мутации, это значит, что произошли химические изменения в строительных блоках — пуриновых и пиримидиновых основаниях. В силу особенностей своего строения пиримидиновые основания в два раза чувствительнее, чем пуриновые.

Ну а если мутация вызвана влиянием проникающей радиации на структуру хромосом?

В этом случае события развертываются в другом месте молекулы ДНК. В состав ее, как известно, входят остатки углевода и фосфорной кислоты, связанных в длинную цепочку. Так вот, если после облучения рвется эта цепочка, то имеют дело с изменением структуры хромосом. Цепочка рвется в тех местах, где связи ее послабее. Одним словом, как в старой пословице: «Где тонко, там и рвется».

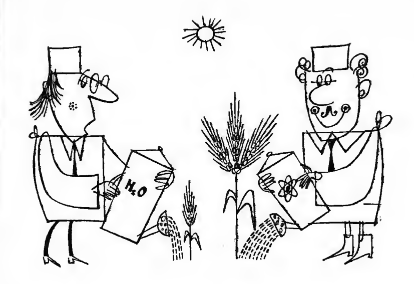
Если мутация — это своего рода ошибка при снятии копии с оригинала, то ее, как и любую ошибку, можно исправить. Для этих целей в организме существует система починочных механизмов и биологических ускорителей реакций, ферментов.

Предположим, после облучения произошла подобная ошибка. Сейчас же в действие вступают починочные ферменты, механизмы восстановления начинают работать на полную мощность. От их активности зависит, сохранится ошибка в генетическом материале или нет. Если ошибка исправлена, то, как говорится, все в порядке. Если нет, не исключено, что изменения в организме могут быть обнаружены у внуков или правнуков.

ПОЛЕЗНЫЕ УРОДЦЫ

Повторим опыты, в которых мы хотим изучить влияние ионизирующей радиации на потомство. Однако совсем необязательно для этих целей использовать мышей. Почему бы не перейти на другой объект исследования и не подействовать гамма-лучами, например, на зерно ячменя? В конце концов, зерна тоже «родители», из которых вырастают многочисленные «дети».

Подобный эксперимент, конечно, стоит дешевле, число облученных родителей, зерен, может быть практически неограниченным, а результаты исследований статистически будут более достоверны. Планируя любое научное исследование, необходимо четко представлять, во



имя чего оно проводится. Ход наших рассуждений может быть следующий.

Природный фон ионизирующей радиации всегда воздействовал на растения и вызывал мутации. В результате этих ошибок в процессе эволюции, растянувшейся на миллионы лет, возникло все разнообразие растительного царства. Почему бы нам не ускорить в лабораторных условиях эволюционный процесс и не заставить «колесо истории» завертеться в несколько раз быстрее? Для этого, вполне логично, придется увеличить дозу ионизирующей радиации. Решение такого вопроса представляет очевидный теоретический интерес.

Теперь сформулируем задание, имеющее практическое значение. Сорт, с которым мы хотим провести исследования, имеет один существенный недостаток. Стебель у этого ячменя тонкий и длинный. При сильном ветре и дожде он полегает. Уборка урожая затрудняется, потери зерна возрастают. А мы хотели бы иметь у ячменя стебель и покороче, и потолще, а главное — попрочнее. Если бы при этом удалось еще и увеличить число зерен в колосе, было бы совсем хорошо.

Итак, задачи исследования определены. Можно приступить к эксперименту. Облучим зерна ячменя в строго определенной дозе и высадим их в поле. Когда растения

вырастут, созреют, соберем урожай н проведем тщательный статнстический аналнз.

Мы увидим, что число растений-уродцев на опытном поле резко возросло по сравнению с теми растениями, семена которых не былн облучены. Но средн мутантов нам удается обнаружнть и несколько «полезных уродцев». Тех, что мы ищем. У части из них прочный, укороченный стебель, а число зерен в колосе выше нормы на 20—25 процентов. Такие растения отбираются, исследуются и высеваются снова. Постепенно, шаг за шагом, специалисты «усиливают» полезные признакн. Проходит еще некоторое время, и новый сорт ячменя получен.

Решены обе поставленные задачн. Мы убедились в возможности ускорення эволюционного процесса с помощью ионизирующей радиации. Получен новый сорт ячменя, более урожайный и более устойчнвый к неблагоприятным условиям погоды.

То, о чем рассказано выше, не фантазия. Именно так в конце пятндесятых годов нашего века в Швецин был выведен новый сорт ячменя, более урожайного и более устойчивого к неблагоприятным условням среды.

Несколько лет назад узбекскнй ученый-селекцнонер Н. Назиров показывал нам, гостям из Москвы, экспернментальное поле, на котором выращнвался хлопок, устойчивый к тяжелому грнбковому заболеванию — вилту. Это был сорт, полученный с помощью нонизирующей радиации, радиацнонный мутант. На поле чередовались полосы обычного хлопчатника, легко поражаемого болезнью, и устойчивого к вилту. Даже неспециалисту было легко заметить пренмущества нового сорта. Растення были более мощными, кустистыми, их зелень ярче, и они давали большее количество коробочек хлопка.

В 1972 году Международное агентство по атомной энергии сообщило: с помощью ионизирующей радиации выведено и внедрено в практику 75 новых сортов сельскохозяйственных растений. Это офнциальное подтверждение успехов радиационной селекцни н генетики. В связи с этим вспоминаются имена двух русских исследователей Л. Делоне и А. Сапегина, которые еще в 1930 году высказали пророческую мысль, что ионизирующая раднация может шнроко использоваться для получения радиационных мутантов н выведения новых, более полезных для человека сельскохозяйственных растений.

Совсем недавно в одном из амернканских журналов

была помещена статья «Радиация — вполне терпимый сосед». Специалисты по радиационной генетике и селекции вряд ли могут согласиться с таким ее определением. В умных руках исследователя ионизирующая радиация становится нашим надежным помощником.

Полезные уродцы приносят пользу, конечно, не только в сельском хозяйстве. Известно, что ряд лекарств мы получаем из микроорганизмов. Радиационные «дети» оказываются более полезными, чем необлученные «родители».

Еще более обнадеживающие результаты ожидают исследователей в будущем. В ближайшем десятилетии будут получены радиомутанты микроорганизмов, способные более энергично нарабатывать пищевые белки. Будут выведены водоросли, годные для употребления в пищу и размножающиеся с большой скоростью. Одним словом, молодым специалистам по радиационной биохимии есть над чем поработать в ближайшем будущем.

НА РАБОЧИХ МЕСТАХ

В Советском Союзе радиационной биохимии уделяют большое внимание. В ряде научно-исследовательских институтов Академии наук, Министерства здравоохранения, Академии сельскохозяйственных наук, в институтах союзных республик ученые разрабатывают теоретические и практические вопросы этого актуального направления современного естествознания.

Широко известны, например, работы члена-корреспондента Академии наук СССР А. Кузина. В возглавляемом им радиобиологическом отделе Института биофизики Академии наук СССР успешно решается широкий круг задач радиационной биохимии. Изучается, какие биохимические реакции являются первичными, так сказать, пусковыми при лучевом поражении; с помощью каких механизмов пораженная радиацией клетка себя чинит и лечит; как с помощью небольших доз ионизирующей радиации повысить урожайность сельскохозяйственных культур и почему в этом случае радиация становится не вредной, а полезной.

Интересные и оригинальные направления радиационной биохимии развиваются в стенах лаборатории, которую возглавляет профессор Ю. Кудряшов, на кафедре

биофизики Московского университета. Когда организм облучен определенной дозой ионизирующей радиации, в нем образуется какое-то таинственное вещество, играющее существенную роль в развитии лучевого поражения. Его нередко называют «первичным радиотоксином». Так вот, в лаборатории Ю. Кудряшова была в значительной мере расшифрована химическая природа этого первичного радиотоксина. Им оказались производные жирных кислот, входящих в состав хорошо всем известных жиров и масел. Некоторые из них имели свойства перекисей органических кислот. А это очень важно не только для понимания тонкого механизма действия квантов поглощенной энергии, но и для поиска лекарств, которые способны либо предупреждать лучевое поражение, либо лечить пораженную клетку.

Сегодня перспективные направления радиационной биохимии разрабатываются коллективами ученых Москвы, Ленинграда, Киева, Минска, Ташкента, Львова, Одессы, Томска... Успехи этого направления современной биологии всегда были связаны с достижениями атомной физики, атомной промышленности и бурным внедрением радиоактивных изотопов в практику народного хозяйства.

Первая лаборатория радиационной биохимии была создана вскоре после окончания Великой Отечественной войны. Институт, в который она входила, возглавил академик Г. Франк. Выдающийся исследователь-биофизик, талантливый организатор науки, он в предельно короткие сроки сплотил вокруг себя коллектив молодых, способных исследователей.

Фактически время рождения института, возглавляемого Г. Франком, это и время рождения в нашей стране радиационной биохимии на ее современном молекулярном уровне. Признаюсь: я горжусь, что работал под руководством этого талантливого ученого.

Созданная в Институте биофизики лаборатория радиационной биохимии практически вся состояла из молодежи — недавних выпускников Московского университета и медицинских институтов. В течение ряда лет ею руководил один из известных советских биохимиков, И. Иванов. Лаборатория работала энергично, напористо, как говорится, с огоньком. И уже в 1956 году нами была опубликована первая в Советском Союзе монография по радиационной биохимии — «Обмен веществ при

лучевой болезни». Эта книга, созданная под руководством профессора И. Иванова, обобщала накопленный советскими учеными опыт и анализировала достижения радиационной биохимии. Первый шаг был сделан.

Лаборатории, в которых изучают проблемы радиационной биохимии, существуют во всех развитых странах. Эта область естествознания бурно развивается, потому что мирное использование атомной энергии — объективно существующая необходимость. Практически каждый год в Советском Союзе и за рубежом проходят международные конгрессы, симпозиумы и конференции, на которых ученые не только подводят итоги своих научно-исследовательских работ, но и намечают пути дальнейших исследований.

Совсем недавно, в конце мая 1975 года, в Армении, в одном из красивейших городов нашей Родины — Ереване состоялся международный форум ученых. Он был посвящен принципиально важной проблеме — изучению первичных и начальных процессов действия ионизирующей радиации на живую клетку. В конференц-зале Института физики собрались ученые из Советского Союза, Венгрии, Германской Демократической Республики, Польши, Чехословакии, Англии, Бельгии, Швеции, Японии...

Главное внимание привлекли доклады, в которых сообщались новые факты и представления о действии ионизирующей радиации на ДНК — основной субстрат генетического материала живой клетки. Особый интерес представляли работы, посвященные изучению биомембран — бесчисленных перегородок внутри живой клетки. Это на них закреплены ускорители химических реакций — ферменты. Мембраны отделяют клетку от внешней среды. Без них жизнь невозможна.

...На трибуну поднимается ученый из Германской Демократической Республики В. Мальц. «Я буду говорить на русском языке, — начинает он. — После облучения клетки мы наблюдаем различные типы повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты. Но многие из этих повреждений легко чинятся. Какой тип повреждения может быть восстановлен? Я хочу обсудить этот вопрос и рассказать о наших исследованиях...»

С большим интересом слушают участники симпозиума доклад Ц. Авакяна, представленный коллективом авторов из Армении. Частицы высоких энергий — мощный

фактор воздействия на живую клетку. Какова роль молекулярного кислорода, которым мы дышим, в радиационном поражении организма? Можно ли с помощью лекарств предупредить повреждение клетки?

...Выступает сотрудница Института биофизики Академии наук СССР Н. Стражевская. Ее сообщение привлекает пристальное внимание присутствующих. Молекула ДНК не существует в клетке животных в изолированном виде. Она находится в сложных взаимоотношениях с молекулами других химических соединений. Например, с белками, которые носят название гистонов. Кислота соединяется с мембраной ядра клетки с помощью тончайших мостиков. ДНК словно причудливая бахрома как бы подшита к поверхности мембраны. Вся эта сложная и недостаточно изученная конструкция обладает высокой радиочувствительностью. Как хрупкий карточный домик, она начинает распадаться в короткие сроки после облучения. И в то же время живая клетка располагает приспособлениями для починки и восстановления хрупкой конструкции...

С трибуны звучит английская речь. Выступает английский ученый А. Скотт. «Если облучить, — говорит он, — простейшие организмы, например, дрожжевые клетки ионизирующей радиацией в большой дозе, они начинают погибать. В строго определенные промежутки времени после облучения. По-видимому, при этом в клетках поражаются наиболее жизненно важные молекулы, например, молекулы ДНК, которые можно назвать в определенном смысле «мишенями». Английский ученый обсуждает вопрос о выведении математической формулы, которая отражала бы состояние наблюдаемых явлений.

Работа симпозиума продолжалась несколько дней. Было заслушано несколько десятков крупных докладов. А потом состоялась общая дискуссия. Не всегда точки зрения ученых совпадали. Нередко для объяснения одного и того же факта привлекались разные гипотезы.

Когда существует много гипотез, значит, не хватает экспериментальных фактов. Но здесь нет ничего удивительного. Наоборот, этот процесс закономерен. В то же время очевидно, что радиационная биохимия способна дать принципиальное объяснение явлений, которые наблюдаются при поглощении квантов энергии живой клеткой.

Глава IV
НАШИ ДРУЗЬЯ — ЛЕКАРСТВА

Наверно, в каждой семье есть домашняя аптечка с набором лекарств. За всю многовековую историю медицины, пожалуй, никогда еще не было такого множества самых разнообразных медикаментов, как в наши дни, причем с каждым годом их становится все больше и больше.

Само слово «лекарство» очень старое. Оно происходит от славянского слова «лека», или «леко», что означает и лечение и медикаменты.

В русском языке слова «медик» долго не было, говорили «врач» и «цирюльник». Последние два понятия часто означали одно и то же. Только в период царствования Петра I стали употреблять слово «медик», причем в том же смысле, как и сегодня. И уже с точностью до одного года можно сказать, что в «Уставе морском», написанном в 1720 году, впервые появился новый для России термин «медикамент».

Если в арсенале лечебных средств врача петровских времен было считанное количество лекарств, то современный врач в повседневной практике имеет дело с сотнями медикаментов. Более того, ежегодно в мире синтезируются тысячи новых химических соединений.

Поиск нового лекарства — дело очень трудоемкое и, как правило, многолетнее. Из тысячи вновь синтезированных веществ лекарствами становятся считанные единицы. Да и то многие из них, просуществовав какой-то период времени, навсегда сходят со сцены. На смену им приходят новые, более эффективные.

Лекарства создаются для лечения болезней. Существует самостоятельная научная дисциплина — фармакология, изучающая действие лекарств на живые организмы. Название говорит само за себя. Оно произошло от двух греческих слов: фармакон — лекарство и логос — учение.

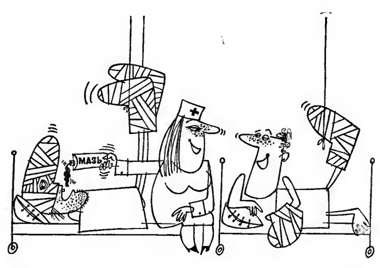
Фармакология — одна из самых старых наук, одна

из самых заслуженных и гуманных. В египетском папирусе Эберса, относящемся к XVII веку до нашей эры, уже можно встретить упоминания о некоторых лекарствах, употреблявшихся египтянами почти четыре тысячи лет назад, — некоторых растениях и минералах.

В последние десятилетия в самостоятельную научную дисциплину выделилось одно из направлений фармакологии — фармакологическая биохимия. Она пытается ответить на один из самых трудных вопросов: каков молекулярный механизм действия лекарственных средств. Наш рассказ о лекарствах и будет посвящен в значительной степени этому новому направлению современного естествознания.

НАЧАЛО ДЛИННОГО ПУТИ

Лекарств — с трудом исчисляемое количество. У каждого свое «лицо» — своя химическая структура, свои особенности всасывания, свой индивидуальный путь биохимических превращений в организме и, наконец, свой во многом неповторимый механизм действия. И, несмотря на все это многообразие, можно найти некоторые общие черты в их поведении.



Чтобы оказать лечебное действие, лекарство, естественно, должно каким-то образом попасть в организм. С этого начинается длинный путь превращений лекарств.

Вот один типичный случай, с которым, к сожалению, наверное, встречался каждый из нас. У вашего товарища заболело сердце. Он знает: врач рекомендовал ему положить под язык таблетку валидола. Товарищ так и сделал. Через несколько минут боли стали стихать — лекарство подействовало. А что при этом произошло?

По-видимому, сначала оно должно было попасть внутрь организма. Некоторые лекарства действительно всасываются за счет простых процессов диффузии в слизистой оболочке рта, а оттуда попадают прямо в кровеносную систему. И вот что любопытно. В этом случае лекарство не подвергается действию пищеварительных соков и не поступает в печень, как это происходит при всасывании из желудка или кишечника.

Иногда этой особенностью можно воспользоваться с очевидной выгодой. Ведь некоторые лекарства, если их просто проглотить, быстро теряют активность. Они быстро разрушаются в печени. Поэтому выполнение предписаний врача всегда строго обязательно. И если рекомендуется сосать лекарство, глотать его не следует. Это тот редкий случай, когда новаторство наверняка не приносит пользы.

В большинстве случаев врачи рекомендуют лекарства, которые надо глотать. Дело сделано, больной принял таблетку, она попала в желудок. Долгое время считали, что в желудке всасывается незначительное количество лекарства. Но теперь известно, что некоторые из них легко попадают в кровеносную систему из желудка за счет процессов диффузии неионизированных молекул. Например, широкоизвестный миллионам людей аспирин. В то же время значительное количество лекарств в желудке не всасывается, например хинин.

Огромное количество химических соединений способно всасываться в тонком и толстом кишечнике человека. Некоторые проходят через кишечную стенку за счет тех же процессов диффузии. Скорость всасывания других определяется способностью к растворению в жирах или к диссоциации на ионы. Наконец, для ряда медикаментов переход через стенку кишечника — процесс актив-

ный. Иными словами, он требует специальных переносчиков молекул лекарств и, главное, затраты энергии.

Не надо забывать и про другие пути попадания лекарств в организм. А старинный способ втирания в кожу? Лечение мазями и растираниями, которые так любили наши прадедушки и прабабушки. Способ введения, не потерявший актуальность и в наше время больших скоростей и высокого темпа жизни. Тут действует общий принцип. Если химическое соединение растворяется в жирах (липидах), то оно всасывается и через кожные покровы. Наконец, некоторые биологически активные соединения всасываются из легких. Газы, которые вызывают наркоз и используются при хирургических операциях, должны растворяться в жирах. Только в этом случае они будут хорошо всасываться при вдыхании.

Само собой разумеется, что, если лекарство вводится прямо в вену, оно очень быстро разносится с током крови по всему организму и начинает действовать немедленно.

Выписывая рецепт, врач обязательно скажет, как и когда принимать лекарство. Например, до или после еды.

«А, да не все ли равно, — скажет иной раз больной. — Во всех случаях оно попадет куда надо». В том-то и дело, что не все равно. Точное предписание приема лекарства основывается на биологических механизмах его действия.

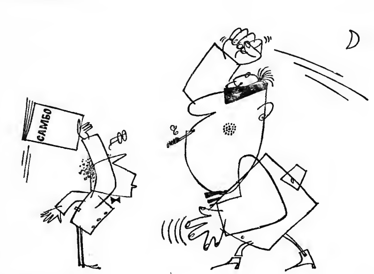
Вот, например, аспирин, или, как его называют химики, ацетилсалициловая кислота, — белые игольчатые кристаллы слабокислого вкуса. Применяют аспирин при невралгии, мигрени, лихорадочных заболеваниях. При острой форме ревматизма его дают больным в большом количестве: по 4—5 граммов в сутки. Аспирин всегда лучше принимать только после еды.

Во время еды в желудке выделяется большое количество желудочного сока, имеющего сильно кислую реакцию. В кислой среде аспирин распадается на уксусную и салициловую кислоты. Каждая обладает способностью сильно раздражать слизистую поверхность желудка. Если к аспирину прибегают редко, то куда ни шло. Желудок справляется с мелкими неприятностями. А вот если аспирин принимают длительный срок и помногу, то его неправильный прием до еды обязательно приведет к нежелательным последствиям, например, воспалительным заболеваниям желудка и кишечника.

Так что, если вам врач рекомендует принимать лекарство «через час по чайной ложке», не иронизируйте, а выполняйте. Его рекомендации опираются на неоспоримые законы химии.

Редко, когда лекарство принимают однократно. Как правило, бывает все наоборот: чтобы добиться нужного эффекта, лекарством пользуются в течение длительного периода времени — иногда нескольких недель, реже месяцев. И вот тут невольно напрашивается вопрос, а что при этом будет происходить и с организмом и с лекарством?

Возможны разные ситуации. Организм может, например, привыкнуть к лекарству, и сила его действия начнет постепенно ослабевать. Если повысить дозу, лечебное действие препарата снова возрастает, но через короткий промежуток времени начинает угасать снова. В таком случае приходится отказываться от дальнейшего приема лекарства. Описаны и прямо противоположные ситуации: повторные введения медикаментозных средств повышают чувствительность организма к дозам, которые раньше не вызвали выраженных ответных реакций. И вот что удивительно. Бывают случаи, когда после проведенного курса лечения определенным лекарством, повышенная чувствительность к нему сохраняется на всю жизнь.



Все эти ситуации могут иметь место при многократном введении того или иного лекарства. Обратите внимание: могут. К счастью, в подавляющем числе случаев лекарства ведут себя в организме вполне благопристойно: оказывают лечебное действие и не вызывают побочных, нежелательных для организма реакций.

Все, о чем говорилось несколькими строчками выше, имеет отношение к ответным реакциям организма. Естественно, что эти ответные реакции зависят от поведения самих лекарственных средств в клетках, тканях и в целом организме.

Хорошо, если проглоченная таблетка быстро оказала лечебное действие и лекарство благополучно было выведено из организма. А если лечебный препарат усваивается медленно, выводится в течение недели, а вы глотаете его по собственной инициативе, без разрешения врача, когда вам заблагорассудится, скажем, ежедневно? Тогда дело плохо. Лекарство начнет накапливаться в организме и вместо лечебного действия будет оказывать токсическое. Возникает опасность отравления. Отсюда следует золотое правило: никогда не занимайтесь самолечением.

Общие законы поведения лекарств в организме человека неоспоримы, но опытный врач скажет, что его пациенты обладают отчетливой индивидуальной чувствительностью к лекарствам. Люди одного пола, одного возраста, болеющие одной болезнью, нередко могут по-разному реагировать на одну и ту же дозу препарата. Уровень наших знаний пока не позволяет нам удовлетворительно объяснить это загадочное явление.

САМОЕ ОБЩЕЕ В САМОМ РАЗНООБРАЗНОМ

Лекарства рождаются, достигают стадии наибольшей популярности, стареют, и большинство из них навсегда сходит со сцены. На смену им приходят новые, более эффективные и... Все начинается сначала. Но среди лекарств и биологически активных веществ встречаются настоящие долгожители. Продолжительности их жизни можно только позавидовать: сотни, а иногда и тысячи лет. За примерами ходить далеко не надо. Откройте вашу домашнюю аптечку, и вы всегда найдете в ней не-

сколько медикаментов-долгожителей. И все они, как правило, средства народной медицины.

Одним из таких лекарств-долгожителей, например, являются валериановые капли — настойка из травянистого растения валерианы лекарственной. По-видимому, название этого популярного среди медиков растения связано с латинским словом «валере», что означает «быть здоровым». Таким образом, название говорит само за себя. Лекарственные свойства валерианы известны с глубокой древности. Уже в I веке в трактатах Плиния она описывается как средство от «удушья» и «грудных болезней». Врачи средневековья широко использовали валериану как средство лечения целого ряда заболеваний. А в XIII веке в Европе упоминание о ней вошло во все руководства по лечению болезней. Валериана настоящий долгожитель, и пока нет никаких признаков, что в ближайшем будущем она достигнет пенсионного возраста и уйдет на заслуженный отдых.

Существует одна книга, в которую многократно заглядывают врачи самых разных специальностей. Она написана известным фармакологом профессором М. Машковским и называется «Лекарственные средства». Книга выдержала много изданий и идет в ногу со временем, с развитием современной фармакологии. В одном из последних изданий этой книги можно насчитать около двух тысяч лекарств, которые рекомендует врачам современная медицина.

Две тысячи лекарств, относящиеся к самым разнообразным классам химических соединений. Как много! И у каждого из них свой неповторимый механизм действия, свои особенности выведения из организма, свои пути превращения внутри организма. В то же время существуют общие закономерности поведения лекарственных средств в живом организме. Какие они?

Сначала уточним один термин, который мы будем употреблять довольно-таки часто, — «метаболизм». Это слово греческое, и его корень переводится как превращение, переход одного состояния в другое, перемена.

А вот теперь поговорим о некоторых общих закономерностях поведения самых разнообразных лекарств в живом организме.

Все лекарственные вещества могут быть разделены на две большие группы. Чужеродные для человеческого организма химические соединения, которые в нем никог-

да не встречаются. Таких лекарств великое множество. Примером их может служить обычный аспирин. Встречающиеся в организме человека химические вещества. Примером таких лекарств могут служить некоторые гормоны, витамины, аминокислоты, сахара и целый ряд других соединений.

Обе группы лекарственных веществ, попадая в организм человека, подвергаются метаболизму. Но у каждой свои характерные особенности превращений в организме. В любом организме чужеродные вещества подвергаются метаболизму, в результате которого, как правило, образуются менее активные, менее токсичные, легче растворяющиеся в воде соединения. А это всегда облегчает их выведение из организма. Если лекарство растворяется в жирах, оно выводится медленнее и медленнее метаболизирует.

Некоторые из лекарств очень мало подвержены метаболическим превращениям и часто удаляются в слабо измененном виде. Их путь не только через желудочно-кишечный тракт и почки. Отдельные уходят с потом, выдыхаются легкими. Могут попадать и в материнское молоко.

Многие думают, что в процессе метаболизма чужеродная молекула постепенно становится все меньше и меньше. Не всегда так. Сказать точнее, иногда бывает наоборот. Чужеродная молекула в таком случае вступает в химическую реакцию с другой молекулой. При этом образуется более сложное по строению соединение, но в то же время и менее опасное для организма. Фармакологи в таком случае говорят, что лекарство стало менее токсичным. И вот что интересно, ставшая более громоздкой молекула лучше растворяется в воде, и лекарство легче выводится из организма.

Вот, например, что происходит с молекулой хорошо всем известного аспирина. В организме человека она распадается на уксусную и салициловую кислоты. Последняя частично выводится из организма в неизмененном виде, другая часть салициловой кислоты объединяется с аминокислотой — глицином. Образовавшееся соединение приобретает большую подвижность и значительно быстрее исчезает из организма.

Теперь возникает закономерный вопрос: где все это происходит?

В результате растянувшегося на миллионы лет эволюционного процесса главным местом, в котором происходит метаболизм чужеродных соединений, стала печень. Это настоящая «биохимическая лаборатория», созданная природой. Сказать, что все происходит в печени, — это сказать слишком мало. Современного биохимика интересует вопрос: в каких составных частях клеток печени происходит превращение чужеродных организму лекарств?

Возьмем кусочек печени экспериментального животного, поместим ее на часовое стеклышко и порежем на маленькие кусочки. Потом стеклянным пестиком тщательно разотрем кусочки в стеклянной пробирке. Все процедуры должны проводиться при температуре тающего льда.

После такого растирания ткань печени превращается в сравнительно однородную массу. Затем перенесем ее в пробирки и отцентрифугируем. На дно пробирки в первую очередь осядут наиболее тяжелые частицы неразрушенной ткани, целые клетки, ядра этих клеток и даже митохондрии. Этот осадок отбросим, а слегка мутноватую жидкость, которая скопилась над осадком, отцентрифугируем снова, но при значительно больших скоростях.

На дно пробирки осядут самые мелкие частички, микросомы. В них содержатся разнообразные ферменты. Эти ферменты микросом и отвечают за метаболизм чужеродных лекарств. Именно они принимают участие в окислении самых разнообразных чужеродных организму соединений. Другая часть ферментов несет ответственность за процессы восстановления чужеродных организму лекарств. Можно сказать и короче: в печени осуществляется окисление и восстановление микросомальными ферментами самых разнообразных химических соединений.

Метаболизм лекарственных веществ происходит и в целом ряде других мельчайших образований внутри клетки, например, в митохондриях.

Более того, в процессе эволюции клетки печени приобрели способность вырабатывать специальные ферменты в зависимости от возникающих ситуаций. Ведь в ряде случаев печень подвергается своего рода опасному нашествию чужеродных организму соединений. Из этих опасных ситуаций надо выходить с честью, для каждого

вида наступательного оружия должны быть созданы новые средства активной обороны.

Большинство лекарственных веществ в процессе метаболизма постепенно подвергаются деградации, их фармакологическая активность снижается или утрачивается полностью.

А что происходит с лекарствами биогенного происхождения, иными словами, с теми соединениями, которые входят как составная часть в систему живых организмов и являются нормальными участниками многих метаболических реакций, — с гормонами, витаминами, аминокислотами, ферментами, сахарами и многими другими?

Они не воспринимаются организмом как чужеродные соединения и метаболизируют с помощью тех ферментных систем, которые обеспечивают нормальную жизнедеятельность тканей. При этом лекарственные вещества биогенного происхождения испытывают все известные в биохимии реакции превращений: они могут окисляться, восстанавливаться, подвергаться распаду, у них могут происходить самые разнообразные типы перестройки молекул. Постепенно они теряют свою биологическую активность и выводятся из организма.

ЛЕКАРСТВО АТОМНОГО ВЕКА

Труднее всего ответить на вопрос, почему лекарство является лекарством, как оно действует.

Как это ни звучит парадоксально, но механизм действия «молодых лекарств» изучен значительно лучше многих «старых и заслуженных». Чем требовательней был запрос практики, тем интенсивнее и быстрее решались теоретические задачи. Наглядный тому пример — история поиска и изучения биохимического механизма действия «таблеток от ионизирующей радиации».

Середина XX века. Еще свежи в памяти людей страдания, причиненные второй мировой войной. Десятки тысяч японцев, переживших трагедию Хиросимы и Нагасаки, еще болеют лучевой болезнью. Чудовищные раскаты взрывов атомных бомб, казалось, еще слышны на всей планете. И вот именно тогда, в конце сороковых годов нашего века, одновременно в нескольких странах начинаются поиски лекарств от ионизирующей радиации.

Хорошо научиться лечить болезнь, но еще лучше уметь предупредить ее с помощью лекарств. Можно ли защититься от ионизирующей радиации с помощью конкретных химических соединений?

Социальный заказ сделан. Поиски средств химической защиты от ионизирующей радиации начались. Но рассказ об этом поиске требует небольшого отступления.

В маленькой стране Бельгии живет крупный ученый З. Бак. Он неоднократно бывал в Москве. Он почетный член Академии наук СССР. Несколько лет назад я написал ему письмо с просьбой уточнить некоторые детали начала поиска противолучевых лекарств. Ответ не заставил себя долго ждать. Вскоре мне пришлось поехать в Бельгию. Бельгийские ученые организовали нам встречу с З. Баком, которого я раньше видел только на научных конгрессах и знал по многочисленным работам.

И вот мы сидим на ферме ученого в нескольких десятках километров от шумного промышленного Льежа, в старинном крестьянском доме, сложенном из дикого камня. Внешне ферма выглядит так же, как в XVIII веке: крутые, позеленевшие от времени черепичные крыши, метровые каменные стены, хитроумные узкие переходы между строениями... Но внутри дом, конечно, модернизи-

рован: закопченный камин уживается с центральным отоплением, потемневшие дубовые антресоли — с цветным телевизором. На зеленой лужайке перед домом пасутся пони — маленькие, мохнатые симпатичные лошадки. З. Бак перехватывает мой удивленный взгляд.

— Это для внуков, — смущенно говорит он. — Я, увы, уже давно дедушка...

Мы садимся в плетенные из ивовых прутьев легкие креслица. Перед нами маленький ботанический садик — цветы из разных частей света. Хобби ученого — цветы...

Наша беседа началась.

Средства химической защиты от ионизирующей радиации обычно называют «радиопротекторами». Этот термин — производное от английского слова «протект» — защищать. Когда-то знаменитый физик Э. Резерфорд сказал: «В природе нет явления, которое человек мог бы открыть внезапно». Открытие радиопротекторов имеет тоже свою короткую предысторию.

Ученые знали, что при облучении гамма-лучами водных растворов органических веществ нередко образуются перекиси, например, обыкновенная перекись водорода. В то же время было известно, что цианистый калий препятствует образованию перекисей. Возникла мысль вводить животным перед облучением цианистые соединения. Тогда количество перекисей, возникающих в теле животного при облучении, уменьшится. А если они имеют отношение к развитию лучевой болезни, то цианистые соединения будут защищать животных от лучевого поражения.

Исходя из этих предпосылок, в конце сороковых годов нашего века З. Бак совместно с другим исследователем, А. Герве, провел исследования на мышах. Эксперимент дал удивительные результаты. В контрольной группе погибли все животные. Им перед облучением вводили только физиологический раствор. В группе подопытных мышей, которым перед облучением вводили небольшие количества цианистого калия, выживало 50—80 процентов животных.

Вскоре была опубликована работа американских ученых Г. Патта и В. Чапмана. Они проводили свои исследования независимо от бельгийцев, но фактически обе группы исследователей искали лекарства, способные защищать организм человека от поражающего действия радиации.

Предварительные опыты показывалн: некоторые ферменты очень чувствнтельны к действню ионизирующей радиацнн. Их активность завнсит от сульфгидрильиых групп, в которых сера соединеиа, с одиой стороиы, с водородом, а с другой — с молекулой фермеита. После облучения водных растворов такнх ферментов их биологическая актнвность резко сиижалась.

Г. Патт и В. Чапман взялн лабораториых крыс и разделилн нх на две группы. Опытиой перед облучеинем ввели определенное количество аминокислоты цистеина, которая содержит сульфгндрньиые группы. Животиым контрольной группы — только физиологический раствор. Через несколько дней после облучения прнзнаки лучевой болезнн сталн очевндными. Вялость, взъерошенная шерсть, потеря аппетита, резко снизилось количество лейкоцитов в крови. Но животные в подопытиой группе выглядели значнтельно лучше. Через месяц в контрольной группе погибли все животиые, а в подопытиой выжнло 60 процеитов крыс.

Эти эксперименты произвели сенсацию среди специалистов. Еще бы! Онн былн наглядиы, просты, легковоспроизводимы. И главное — таили перспективу ещё более поразительных результатов.

И они не заставили себя долго ждать. Новая работа З. Бака оказалась еще более впечатляющей. Исследователь со своими коллегами поставили следующие опыты. От амииокислоты цистеина отияли карбоксильную группу. Получили новое соедииеине, принадлежащее к классу так называемых амннотиолов. Более точно оно иазывалось бета-меркаптоэтнламии. Название длинноватое и не совсем благозвучное. Поэтому фармакологн окрестили его иначе — меркамин.

З. Бак взял две большие группы мышей. Контрольным животным, как обычно, вводили только физиологический раствор, подопытным — раствор меркамина. После этого всех жнвотиых облучали реитгеиовскими лучами в дозе, вызывающей почти полиую гибель мышей. И вот опыт окончен. Ои длился почти полтора месяца. В коитрольной группе погиблн почти все животные, а в подопытной более 90 процеитов мышей выжили. Это был впечатляющий результат.

В это же время интенснвные поиски иовых радиопротекторов проводнлнсь н учеными Советского Союза. Химики создавалн сотнн новых органических веществ, био-

химики изучали их действие, фармакологи — их фармакологические свойства. И. Иванов, А. Мозжухин, Ф. Рачинский, академик П. Горизонтов и его ученики, П. Саксонов и его коллеги... Десятки ученых разных специальностей.

Мне самому приходилось участвовать в поисках новых радиопротекторов-аминотиолов. В результате нескольких лет интенсивной работы М. Щукиной был синтезирован и прошел биологические испытания в нашей лаборатории новый мощный и эффективный радиопротектор — бета-меркаптопропиламин. Мы дали ему имя пропамин.

Наша биохимическая лаборатория изучала, почему радиопротекторы-аминотиолы обладают радиозащитным действием на самых разнообразных экспериментальных животных. Это сложный и довольно-таки запутанный вопрос. Мы предполагали, что различные звенья биохимических процессов в организме млекопитающих обладают разной радиочувствительностью. Есть участки, более устойчивые к действию ионизирующей радиации и более чувствительные. Опыты подтвердили наши предположения. Анализ работ других исследователей свидетельствовал о том же.

Мы сконцентрировали свои усилия на изучении двух

очень важных бнохимнческих процессов. На бноснитезе и метаболизме нуклеиновых кислот, с которымн связана передача наследственных признаков, и на реакцнях, связанных с наработкой энергин. Оба процесса действнтельно оказалнсь весьма радиочувствительными: уже небольшне дозы проннкающих лучей вызывалн нх нзменение и нарушалн согласованность действия. Более того, нзменения наступалн сразу же после лучевого поражения — в ближайшие минуты н часы.

Еслн животным вводилн раднозащитные средства до начала облучения, то наблюдались необычные явления. Самн раднопротекторы подавляли и биосинтез нуклеиновых кнслот н процессы нарабоtкн энергни. Было над чем задуматься. Создавалось впечатленне, что и лекарство и радиация проделывают одно и то же: угнетают важные биохимическне процессы. Однако вскоре было установлено и принцнпиально важное отлнчие. Радиопротекторы вызывали кратковременное и обратимое угнетение биохимических процессов, а ионизирующая радиацня — нарушения необратимые.

Да, но в таком случае возннкает законный вопрос: к чему прнводит это временное угнетение жизненно важных реакцнй синтеза генетического материала и наработки энергии?

Нелегко давалось нам его решение. Оказалось, раднацня вызывала повреждение молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты. ДНК — это своего рода матрнцаштамп для наработки готовых деталей, молекул белка. Еслн повреждался «штамп», начиналось пронзводство «бракованных деталей». Радиопротекторы временно замедляли изготовление «штампа» — самой молекулы ДНК. В результате при облученин повреждалось меньшее колнчество «штампа» н как следствие нарабатывалось меньше «бракованных деталей». Более того, за это же время «починочные ферменты» успевали во многом восстановить поврежденную молекулу ДНК.

Ответнв на однн из трудных вопросов, мы стали пытаться решить и другой: а как ухитряется молекула протнволучевого лекарства тормозить работу ферментов, которые отвечают и за биосинтез ДНК, н за наработку энергни? Снова потребовалось несколько лет напряженных научных понсков.

Дело, оказывается, заключается в следующем. У противолучевых лекарств, таких, как меркамин н пропамнн,

есть очень активная в химическом отношении сульфгидрильная группа. Так вот оказалось, что, когда радиопротектор вводили в организм животного, его сульфгидрильная группа взаимодействовала с сульфгидрильной группой фермента. Иными словами, между ферментом и лекарством образовывалось нечто вроде мостика. Вместо того чтобы реагировать с веществами, с которыми фермент обязан был реагировать, он попадал в компанию радиопротектора. Эта временная «дружба» отвлекала фермент от его обычной деятельности. Если бы взаимоотношения фермента и радиопротектора затянулись на больший срок, это бы ни к чему хорошему для организма не привело.

Нам это удалось доказать прямыми опытами. Мы нашли соединения, которые образовывали более длительно существующие химические связи между радиопротектором и ферментом. И что же? Вместо ожидаемого противолучевого лекарства в таком случае получалось химическое соединение, повышающее чувствительность организма к рентгеновским и гамма-лучам. Это еще раз свидетельствовало, что образование связи между радиопротектором и ферментом должно быть только временным, после чего фермент мог бы возвратиться в исходное состояние. Затянувшаяся «дружба» с радиопротектором становилась опасной.

Разгадка механизма действия лекарств — это работа не только интересная, но и в высшей степени азартная, как, впрочем, и любая другая творческая работа.

Вот перед нами формула лекарства. Здесь есть над чем подумать. Какая из функциональных групп этого химического соединения ответственна за его лечебные свойства?

Формула меркамина на бумаге выглядит до обидного простенькой. Вот аминная группа, вот сульфгидрильная. Попробуем заблокировать аминную группу и посмотрим, что из этого получится. Дело сделано. Аминная группа прикрыта. А сохранятся ли противолучевые свойства меркамина? Ставим соответствующие опыты на животных. Проходит значительный промежуток времени. Ответ весьма убедительный — противолучевые свойства лекарства снизились, но не пропали.

А если сохранить аминную группу и заблокировать сульфгидрильную? Радиозащитные свойства химического соединения резко падают. Тогда будем последовательны

до конца — заблокируем и аминную и сульфгидрильную группы. Что будет теперь? Противолучевые свойства меркамина утеряны.

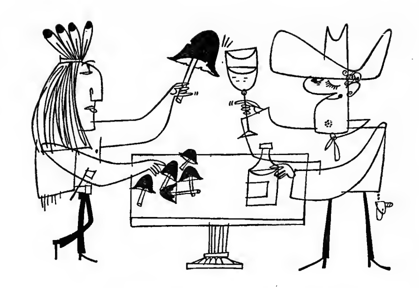
Тогда давайте поступим по-другому: сохраним обе функциональные группы, но сделаем молекулу подлиннее, совсем немного, всего на один углеродный атом. Теперь перед нами уже новое химическое соединение. Не меркамин, а пропамин. У него новые свойства. В частности, более мощное радиозащитное действие. Может быть, есть смысл синтезировать более длинную молекулу? А вдруг откроем еще более активное лекарство?

Молекула получена. Но не тут-то было. Коса, как говорится, нашла на камень. Новое соединение не обладает никаким радиозащитным действием. Вроде бы и сульфгидрильная и аминная группы есть, но увы. Оказывается, за радиозащитные свойства несет ответственность вся молекула в целом. Видоизменять ее и «улучшать» лекарство можно только в определенных пределах.

Наш рассказ о противолучевых лекарствах подошел к концу. История их открытия имеет, конечно, свои неповторимые особенности, но в то же время в методах изучения радиопротекторов много общего с исследованием других лекарственных соединений. И все же следует признать: молекулярные механизмы действия радиопротекторов изучены значительно лучше многих других медицинских препаратов. Наверно, это не случайно. Атомный век требует от биологов быстрых ответов на поставленные вопросы.

КОМУ ПОМОГАЕТ ГОСПОДИН СЛУЧАЙ?

У каждого лекарства своя история поиска. У ряда медикаментов эти истории носят не столь планомерный и последовательный характер, как при расшифровке действия противолучевых лекарств. Иногда в поиск вмешивается и господин случай. Но даже тогда он помогает только подготовленному уму. Доказательством может служить история поиска одного биологически очень активного соединения, которое не стало лекарством, но дало богатую информацию к размышлению для специалистов, создающих лекарства и изучающих механизм их действия.



История эта хотя и необычная, но во многом поучительная.

Поздним летним вечером 1955 года в тесной хижине горной деревушки Уаутла де Хименес, затерявшейся в гористой части Мексики, собралось несколько человек. Индейцы молча окружили странное сооружение, отдаленно напоминавшее алтарь. Среди них было два европейца. Стояла напряженная тишина. Гости с удивлением и любопытством разглядывали индейские культовые украшения. Но больше всего их внимание привлекал длинный ряд попарно разложенных на столе «волшебных» грибов.

В комнату бесшумно вошла местная знахарка и прорицательница. Старуха цепким взглядом медленно обвела присутствующих. Потом, бормоча заклинания, подошла к столу и съела несколько пар грибов. Остальные раздала каждому из присутствовавших в хижине. Через короткий промежуток времени старуха, казалось, погрузилась в полузабытье. Прошло еще несколько минут, и знахарка монотонным голосом стала передавать содержание своих видений.

Но галлюцинации галлюцинациями, а дела, ради которых в деревушку прибыли два гостя, оставались делами. Никто из местных жителей не заметил, как евро-

пеец, съевший несколько грибов, часть из них положил к себе в карман. Как мы увидим в дальнейшем, цели этого заимствования были благородными, и делалось все во имя науки.

Надо сказать, что дело о грибах древних ацтеков имеет длинную историю. В XVI веке добросовестный монах францисканского ордена Б. де Саагуна в своей книге о культуре и истории государства ацтеков упоминал о грибах, которые индейцы ели во время религиозных праздников. Грибы вызывали у человека состояние опьянения.

Мнения монаха и индейцев о грибах разошлись. Францисканец называл грибы порождением дьявола, а ацтеки — «волшебным грибом». Более того, они считали, что существует грибной бог, который наделяет способностью предвидеть будущее и исцелять болезни.

Сохранились и каменные статуэтки божества. Это каменный гриб, на ножке которого изображено человеческое лицо. Самая древняя из статуэток имеет солидный возраст, ей более трех тысяч лет. Культ гриба восходит к глубокой древности.

Располагая образцом ацтекского гриба, европеец, присутствующий на грибной церемонии, на следующий год отправился в леса Мексики. Вместе с известным специалистом-биологом они разыскивали в лесных дебрях грибы древних индейцев. Вскоре такие грибы нашли. Это фактически был не один вид грибов, а целое семейство. Внешне грибы напоминали заурядную поганку, растущую в подмосковных лесах. Вот только, пожалуй, шляпка молодого гриба по форме очень похожа на мексиканское сомбреро.

Через некоторое время исследователи располагали примерно 100 граммами ацтекских грибов, выращенных в парниках под Парижем. Можно было начинать разгадывать секрет действующего начала. Решили испытать фармакологическое действие грибов на лабораторных животных. Однако не тут-то было. Ощутимого действия на животных грибы не оказывали. Может быть, они теряли свое «волшебное» свойство в то время, когда выращивались в теплицах?

Тогда один из исследователей, А. Гофман, решил сделать рискованный шаг: испытать действие грибов на себе. Он съел необдуманно большое количество высушенных грибов. Опыт, к счастью, окончился без серьезных последствий. Исследователям стало ясно, что пер-

вые неудачи экспериментов объяснялись очень просто. Ведь животные не могли рассказать о своих ощущениях.

После длительных обсуждений А. Гофман и его коллеги решили продолжить поиски действующего начала грибов. Сухие грибы истолкли в порошок и экстрагировали хлороформом. Это сильный растворитель для многих органических веществ. Потом хлороформ выпарили. Таким образом, получили уже два образца порошка. Один остался после обработки сухих грибов, второй — после выпаривания хлороформа. Оба порошка были испытаны исследователями. Грибной остаток вызывал галлюцинации, хлороформенный — нет.

Из этого следовало, что действующее начало мексиканских грибов заключено в грибном остатке. Его обработали уже другим сильным растворителем, ацетоном. И повторилась прежняя история. Ацетонный порошок был неактивным. Действующее начало упорно пряталось в грибном остатке. Тогда прибегли к помощи метилового спирта. И вот тут действующее начало изменило своим привычкам и полностью перешло в метиловый спирт. Грибной остаток был отброшен. К метиловому спирту добавили воду, раствор как следует смешали, а потом выпарили досуха. Все искомое вещество «волшебных грибов» содержалось в коричневатом порошке на дне колбы.

Чтобы выделить действующее начало мексиканских грибов в чистом виде, пришлось использовать уже современный метод анализа, хроматографию на бумаге. Этот метод весьма прост, он основывается на законах физики и химии и отличается высокой точностью.

Экспериментаторы взяли 50 миллиграммов сухого порошка и растворили его в метиловом спирте. Потом пипеткой нанесли раствор на край толстой фильтровальной бумаги и высушили в токе теплого воздуха. Затем взяли стеклянную банку, поперек которой сверху поместили длинную узкую стеклянную лодочку. Ее края упирались в края банки, и лодочка как бы висела под крышкой банки. Один край бумажного листа опустили в раствор бутилового спирта, который налили в лодочку, а чтобы не вывалился, прижали к ее дну кусочком стеклянной палочки. Теперь бумажный лист висел внутри банки, не касаясь стенок и дна. Банку закрыли крышкой и оставили стоять в течение нескольких часов.

Фильтровальная бумага начинала поглощать раствор бутилового спирта, растворитель медленно пропитывал бумагу, проходил сквозь исследуемое вещество.

Если исследуемый образец содержал несколько химических соединений, то все они в зависимости от строения оседали в разных местах фильтровальной бумаги. Медленно, но неотступно пропитывая бумагу, растворитель так же медленно и неотвратимо растаскивал индивидуальные химические вещества по своим местам. (Если, например, в исходной смеси было пять различных соединений, на хроматографической бумаге они оседали в пяти различных местах.)

Потом каждое пятно вырезали ножницами и поместили в растворитель. Все химические вещества перешли в раствор. Когда растворитель выпарили, на дне колбочки остался порошок. Проверив фармакологическое действие, исследователи наконец выделили действующее начало мексиканских грибов. Они нарекли его псилоцибином, по имени ботанического названия мексиканских грибов.

Теперь исследователи могли приступить к самому интересному с точки зрения любого химика, выяснить химическое строение таинственного вещества. Вскоре было найдено, что в его состав входит хорошо известная индольная структура — шестичленное и пятичленное углеродные кольца. Потом обнаружили, и это было большой неожиданностью для исследователей, фосфор. Загадочное вещество быстро теряло свою таинственность. Оно состояло из углерода, водорода, кислорода, азота и фосфора. Прошло еще немного времени, и ученые смогли расшифровать структурную формулу активного начала гриба древних индейцев Мексики.

Приближался завершающий этап сражения ученых с природой. Надо было синтезировать в лаборатории вещество, которое природа научилась делать в течение миллионов лет. Вскоре синтез осуществили. «Волшебство» таинственных грибов окончилось. Сегодня это соединение можно получить в любой современной химической лаборатории.

Итак, химические исследования строения и синтез природного фармакологически активного вещества были окончены. Возникает вопрос, для чего все это нужно? Ларчик открывается не так-то просто. Придется рассказывать все по порядку.

В молекуле псилоцибина исследователи уже давно обнаружили индольные кольца. В свою очередь, индол — это составная часть широко распространенной аминокислоты, которую называют триптофаном. В ее состав входят индол и аминокислота аланин.

Аланин — это уже совсем простенькая аминокислота. Всего три углеродных атома. Повторение, как известно, мать учения. Повторим все в обратном порядке. Если от триптофана отнять аланин, получится индол, а индол входит в состав псилоцибина. А вот если от той же аминокислоты триптофана отнять только «кусочек» аланина, или, как говорят химики, лишить ее кислотных свойств — отщепить карбоксильную группу, получится новое соединение, серотонин.

Это соединение широкоизвестно в биохимии. И не только известно, но и очень популярно. Серотонин есть в головном мозгу всех млекопитающих и в том числе человека. Это соединение принимает важное участие в процессах, протекающих в центральной нервной системе.

Будем последовательны. Итак, и в строении серотонина, входящего в состав головного мозга человека, и в строении псилоцибина — активного начала «волшебных» грибов древних индейцев — есть нечто общее. Индольные структуры. Все это наводило на мысль, что индольные структуры играют большую роль в биохимии психических процессов.

Удивительны длинные и трудные пути поиска биологически активных химических соединений. Блистательная расшифровка действующего начала «волшебного гриба» древних ацтеков — это всего-навсего один только робкий шаг к пониманию гигантской проблемы работы человеческого мозга.

Конечно, случайное открытие лекарств или биологически активного вещества явление само по себе весьма редкое. В наш век бурного развития химиотерапии, лечения заболеваний с помощью лекарств, надеяться на случай никому не приходит в голову.

КАК ИСКАТЬ НОВЫЕ ЛЕКАРСТВА?

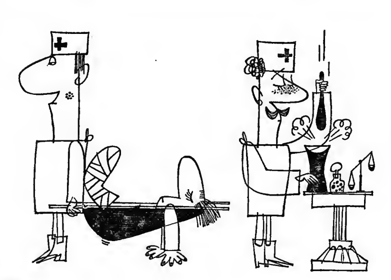
Если бы вам предложили заняться поиском новых лечебных средств, как бы вы поступили?

Наверное, можно попытаться решить задачу так. Существует какая-то болезнь. Попробуем лечить ее всеми

вновь синтезируемыми химическими соединениями. Конечно, проверять действие новых препаратов предполагается только на лабораторных животных. При этой ситуации существует какая-то надежда, что в конце концов мы наткнемся на нужное лекарство. А справимся ли мы с поставленной задачей? Ведь в мире ежегодно во всех химических лабораториях синтезируются тысячи новых веществ.

Несмотря на очевидность трудностей, ожидающих экспериментатора на этом тернистом пути, поиск лекарств таким способом вполне возможен. Более того, он существует и даже носит самостоятельное название. Это метод скрининга, или, проще говоря, просеивания.

В современных научно-исследовательских институтах, занимающихся поиском новых лекарств, метод скрининга модернизирован. Вновь синтезированное химическое соединение проверяется сразу по десяткам фармакологических показателей. Например, выясняют, как новый препарат влияет на кровяное давление, частоту сокращений сердечной мышцы, скорость дыхания, подавляет ли он рост раковых клеток, угнетает ли развитие и жизнедеятельность бактерий и многое другое. Охарактеризованное по десяткам тестов, новое соединение получает паспорт, регистрируется в журналах, кодируется, и



этот код заносится в электронную вычислительную машину. Теперь высококвалифицированные эксперты могут решать, что делать с вновь синтезированным веществом. Целесообразно использовать его для лечения какого-то заболевания или нет.

Но возможен и другой подход к поиску лекарства. Сначала детально изучить механизм возникновения заболевания, а потом уже создавать лекарство, сначала исследовать устройство замка, а потом подобрать к нему ключик. Этот путь, хотя и подкупает своей логичностью, встречает серьезное возражение. Действительно, а чем же лечить больных, если заниматься только изучением механизма заболевания?

Выберем золотую середину. Будем широко использовать метод скрининга и одновременно изучать механизм возникновения заболевания. И сразу же начнем исследовать биохимический механизм действия лекарства. Попытаемся понять, почему это лекарство лечит, а другое похожее на него химическое соединение—нет. Нащупав новый медикамент, обладающий лечебным действием, попробуем с помощью химиков «улучшить» молекулу. Иными словами, постепенно меняя ее строение, последовательно вводя новые группировки, мы попытаемся усилить действие медикамента. Именно такой комплексный метод поиска лекарств и биологически активных соединений сейчас широко используют фармакологические фирмы.

СКОЛЬКО СТОИТ ЛЕКАРСТВО?

Что за вопрос? Подавляющее число лекарств в наших аптеках стоит дешево, десятки копеек... Но нет, речь не о том. Во сколько обходится создание лекарства, которого не было и в помине и которое только что родилось? Высокоэффективное, нетоксичное, в красивой упаковке, если хотите, даже радующее глаз?

Совсем недавно в Венгрии проходил ежегодный европейский биохимический конгресс. После окончания заседаний желающие могли познакомиться с работой одной из лучших в мире фармакологических фирм. Именно здесь были созданы многие лекарства, получившие всеобщее признание.

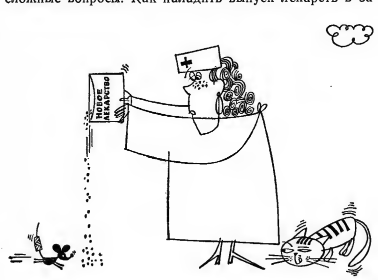
Мы беседовали с учеными, синтезирующими сотни и

тысячи кандидатов в лекарства. Общее мнение было единым. Увы, из многих тысяч вновь синтезируемых химических соединений в кандидаты на лекарства пробиваются десятки, не больше. А на прилавки аптек попадают только единицы. Вот уж воистину «пробиться в люди» современным кандидатам в лекарства становится все труднее и труднее. Ничего не поделаешь, требования к медикаментам все выше и выше.

Мы были в виварии, где содержат симпатичных лабораторных мышей и крыс, на которых проводят опыты и отрабатывают новые препараты. Ведь новые фармакологические средства должны быть и высокоэффективны и безвредны или, по крайней мере, малотоксичны, и не вызывать отдаленных неприятных последствий, и легко усваиваться, и многое, многое другое.

Пройдя тщательнейшее исследование в лаборатории, лекарства решением специальной комиссии допускаются к испытанию в клинике. Там под наблюдением врачей, с соблюдением всех мер предосторожностей лечебные средства проверяют на ограниченном числе пациентов. Этот этап исследований, пожалуй, наиболее ответственный. Только после этого решается вопрос о том, пускать новый медикамент в производство или нет.

Одновременно приходится решать и другие не менее сложные вопросы. Как наладить выпуск лекарств в за-



водских условиях, как, наконец, сделать выпускаемые препараты дешевыми?

Делегаты конгресса как завороженные стояли за стеклянной стеной большой комнаты, скорее даже зала, отгораживающей посетителей от заводского цеха, где изготовлялись ампулы стерильных препаратов для внутривенных введений. Автомат разливал стерильный раствор в стерильные ампулы. Рука автомата подносила миниатюрную горелку и мгновенно запаивала тонкое горлышко ампулы. На игрушечном конвейере ампулы шевелились как живые, заворачивали за угол и рядами укладывались в коробки. Кондиционеры подавали очищенный воздух. У пульта управления в стерильном костюме и маске, как хирург за операционном столом, дежурил инженер.

Возвратившись с конгресса в Москву, в одном из журналов я прочитал интервью, которое дал московскому корреспонденту директор этого широкоизвестного фармацевтического венгерского предприятия. Этот фармацевтический завод носит имя «Хиноин». Предприятие старое, заслуженное. Именно здесь работал всемирно известный ученый-биохимик А. Сент-Дьерди, который впервые в мире еще в двадцатых годах нашего века начинал здесь синтез витамина С.

Директор предприятия сказал: «То, что мы делаем, начинается за письменным столом или у реторты, но заканчивается только у постели больного».

На новое лекарство от первого синтеза до постели больного, считают венгерские специалисты, необходимо затратить около 10 миллионов долларов. К такому же мнению склоняются многие зарубежные фармацевтические фирмы. Вот как необычно для неспециалиста распределяются эти расходы. На чистую химию — на сам синтез — около 800 тысяч долларов. А вот затраты на биологические испытания, на изучение фармакологических свойств, механизма действия, клинические испытания составляют кругленькую сумму в 7,2 миллиона. Оставшиеся два миллиона тратят на широкую рекламу нового лекарства.

Глава V

МАСТЕРА НА ВСЕ РУКИ

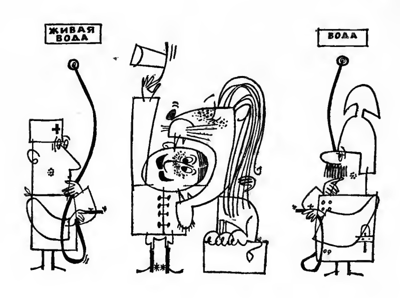
Человек издавна мечтал получить лекарство от всех болезней. Эта мечта воплотилась в живую воду из сказок. Живая вода залечивала раны, врачевала болезни, возвращала утраченную молодость и делала сказочного героя бессмертным.

Над созданием «универсального лекарства» столетиями работали алхимики. Больше всего на свете их, пожалуй, интересовали две вещи: как превращать неблагородные металлы в золото, металл, по их понятиям, благородный, и как создать эликсир бессмертия, вечной молодости и цветущего здоровья. Алхимики искренне верили, что с помощью фантастического вещества, которое они называли «философским камнем», можно делать практически все, например, свинец превращать в золото, старика — в стройного юношу...

Рецепт в принципе был прост: к свинцу, например, добавляли «философский камень», потом смесь нагревали на огне, и... свинец превращался в золото. Весь секрет, следовательно, заключался в изготовлении «философского камня». Ему нередко давали не менее таинственные и малопонятные названия: «красный камень», «панацея», «тинктура», «великий эликсир»... Секрет изготовления этих снадобий алхимики, как правило, не открывали или излагали его таким маловразумительным и туманным языком, что понять что-либо было невозможно.

Во II веке нашей эры в Китае, например, была написана книга под названием «Книга перемен». Автор этого объемистого труда вполне добросовестно рассказал об изготовлении пилюль, которые, по его убеждению, делали человека бессмертным.

Родина идей алхимиков — Древний Египет, Ассирия, Индия, Китай... Значительно позже их идеи перекочевали в Западную Европу. И не только перекочевали, но и прочно здесь обосновались. Где-то в середине XVI века



алхимия не выдержала натиска новых научных идей, изжила себя и, так сказать, тихо скончалась. Но экспериментально установленные факты, по крупицам собранные алхимиками, сыграли свою положительную роль. Ими воспользовалась развивающаяся химия.

В начале семидесятых годов XX века на страницах некоторых зарубежных журналов вновь заговорили об «универсальном лекарстве». Оно обладало удивительными качествами. Таинственное вещество усиливало сократительную деятельность матки. Этой своей особенностью «лекарство века» сразу же привлекло внимание акушеров и гинекологов всего мира. Еще бы! Порой роженице требуется срочная помощь. Ребенку угрожает серьезная опасность. И вот тут на помощь приходит новое лекарство.

Появились сообщения, что таинственный препарат способен снижать артериальное давление, и, следовательно, его можно использовать при гипертонии, одной из самых распространенных болезней нашего времени.

Заговорили о возможности лечения другого тяжелого недуга — астмы.

Поток научных сообщений стремительно нарастал.

В 1960 году, например, было опубликовано всего пять научных статей, через пять лет — 58. В 1970 году произошел настоящий информационный взрыв — новому классу химических соединений было посвящено 1200 публикаций! Наконец количество работ стало настолько значительным, что решили создать специальный научный журнал, в котором публиковались бы исследования, связанные с изучением различных сторон нового класса биологически активных веществ.

Название химических соединений, обладающих такими удивительными особенностями действия на человеческий организм, было непривычным даже для специалистов биохимиков — простагландины.

Простагландины — что это такое?

У каждого открытия своя история. Новое лекарство тоже имело свою историю, правда, не очень длинную, но все же...

Прежде чем познакомиться с ней, уточним терминологию.

У человека есть небольшая железа, вес которой составляет обычно 17—28 граммов. Она носит название предстательной. Нередко ее называют простатой. Предстательная железа вместе с семенными пузырьками входит в состав добавочных желез мужского полового тракта. Железа состоит из многочисленных долек и вырабатывает вязкую мутноватую жидкость белого цвета. Таким образом, термин «простагландины» связан с названием предстательной железы, с простатой.

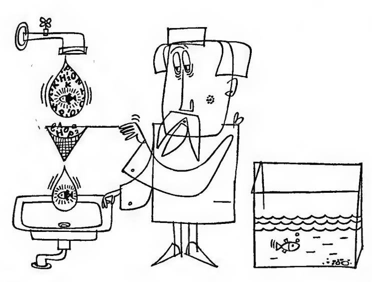
А теперь о самой истории открытия «универсального лекарства». В 1913 году биологи заметили одну особенность действия веществ, получаемых из предстательной железы. Если взять такую железу у погибшего в результате несчастного случая мужчины, превратить ее в кашицу, а кашицу залить органическим растворителем, то в него перейдут вещества, обладающие свойствами жиров, — липиды. Биохимик в таком случае сказал бы: «Мы произвели экстракцию веществ и выделили липидную фракцию». Так вот, вытяжка из предстательной железы человека снижала у собак артериальное давление. В растворе содержалось какое-то химическое вещество неизвестной природы, которое обладало столь необычными свойствами.

Но все, как говорится, в свое время. Уровень развития биологии 60 лет назад не позволял выделить из

вытяжки железы химическое соединение, обладающее необычными свойствами. Откровенно говоря, даже специалисты об этом открытии вскоре забыли.

В 1930 году было сделано еще одно важное наблюдение. Экспериментаторы заметили, что мужская семенная жидкость способна вызывать сокращение женской матки. Пытаясь разгадать механизм непонятного явления, исследователи, увы, сделали неправильные выводы. Они ошибочно приписали его действию совершенно других веществ, не имеющих к простагландинам прямого отношения.

В тридцатые годы нашего столетия было опубликовано несколько работ, выполненных в Англии и Швеции. Эти исследования велись целенаправленно, ученые активно искали неизвестное вещество, содержащееся в мужской семенной жидкости и обладающее необычными свойствами. Швед У. фон Эйлер сумел выделить химическое вещество, непохожее на все описанные ранее, которое возбуждало гладкую мускулатуру матки и заметно снижало артериальное давление. Не установив химического строения, исследователь все же решился дать ему имя — простагландин. У. фон Эйлер говорил о лекарстве в единственном числе, искренне



веря, что простагландин — это одно-единственное вещество.

Если к органическому растворителю добавляют немножко кислоты, то выделяют так называемые «кислые липиды». В их состав и входило загадочное лекарство.

Когда ученые ищут новое лекарство, они часто поступают следующим образом. Хотят, например, найти неизвестное вещество, которое вызывает сокращение матки. Полоску мышц, вырезанную из матки экспериментальных животных, помещают в стаканчик с физиологическим раствором. Потом к раствору добавляют капельку изучаемого вещества, например, спиртовую вытяжку из какого-то органа. Предположим, при этом наблюдают сокращение. Значит, вещество, которое разыскивают, здесь, в этой капельке, вместе с десятками, а может быть, и сотнями других соединений, не обладающих биологической активностью.

Как же среди десятков ненужных исследователю соединений найти искомое? Конечно, необходимо исходную смесь разделить на составные части, а потом проверить биологическую активность каждой все на той же полоске мышечных волоконцев. Таким путем можно отбросить все неактивные соединения и найти желаемое вещество «икс».

В принципе У. фон Эйлер так и поступал. Но простагландин, крестным отцом которого стал шведский исследователь, оказался «трудным» соединением. Во всяком случае, У. фон Эйлеру так и не удалось выделить это вещество в чистом виде из предстательных желез баранов. «Химический орешек» был слишком крепким.

То, чего не смог добиться учитель, попытался сделать его способный ученик. С. Бергстрем оказался более удачливым и более настойчивым. Переработав несколько тонн предстательных желез баранов, полученных на бойне, в 1949 году он выделил несколько миллиграммов загадочного соединения. Но только через 13 лет упорнейших научных поисков, в 1962 году, талантливый исследователь, использовав новейшую аналитическую технику и накопленный опыт, смог установить формулу простагландина. И тут ученого ожидала очередная неожиданность: простагландинов было несколько.

„СЕЗАМ, ОТВОРИСЬ!"

Как все просто у героя арабских сказок Али-Бабы! Таинственное заклинание «Сезам, отворись!» он услышал случайно. Стоило его произнести, и перед ним открылись двери пещеры, полной несметных сокровищ. Увы, современному исследователю приходится проделать многолетнюю, трудоемкую, часто утомительную работу, чтобы докопаться до зерна истины. Путь к сокровищницам знаний затягивается на десятилетия... Исследование химической природы простагландинов, к сожалению, не является исключением из общего правила.

Существует парадокс. Если исследователь знает о каком-то явлении природы очень мало, оно нередко кажется ему бесперспективным для изучения. Накопился ряд интересных наблюдений, требующих объяснения. Прежние позиции пересматриваются, наступает период бурного изучения фактов. В это время значимость наблюдаемых явлений нередко переоценивают. Наконец биохимическая жизнь входит в берега, и все становится на свои места.

Такую эволюцию претерпели и наши представления о липидах.

В повседневной жизни мы имеем с ними дело постоянно: ведь липиды непременная составная часть нашей пищи. Но в быту их называют не липиды, а жиры, или масла.

Химики дают липидам довольно-таки точное определение. Липиды, говорят они, — это нерастворимые в воде составные части живой клетки, которые могут быть удалены из нее такими растворителями, как хлороформ, эфир, бензол...

Так вот, совсем еще недавно биохимия липидов считалась скучноватой и запутанной областью. Но за последнее десятилетие отношение к ним резко изменилось. Липидная проблема стала одной из центральных в современной биохимии. И вот почему.

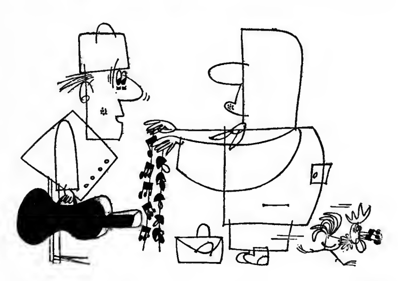
Липиды входят в состав многочисленных полупроницаемых оболочек всех клеток организма, или, как говорят биологи, мембран. Об их строении мы уже говорили, когда рассказывали о сложном процессе образования энергии в живом организме. Без мембран существование жизни невозможно.

Липиды — резервы потенциального горючего. Достаточно вспомнить, что у всех животных перед зимней спячкой откладываются солидные запасы жира. Наконец, многие органические вещества, обладающие свойствами липидов, являются биологически очень активными соединениями. Например, некоторые витамины или гормоны.

К липидам относятся также химические соединения, название которых для неспециалистов кажется необычным, — жирные кислоты. Кислотами их называют потому, что они обладают кислотными свойствами, а жирными — потому что входят в состав ряда жиров.

Если бы химическую терминологию пришлось создавать заново, то, конечно, можно было бы придумать для них более точное название. Но ведь рождение слов — процесс исторический, а химическая терминология всегда связана с развитием самой химии. Ничего не поделаешь, приходится мириться с терминологией, которая складывалась веками...

Для жирных кислот существует точное химическое определение. Их молекула представляет собой длинную углеводородную цепь, на конце которой всегда находится кислотная, или, как говорят химики, карбоксильная группировка. Жирные кислоты — это строи-



тельные блоки, которые постоянно входят в состав различных липидов. В клетках их обычно мало. Но в биохимии эта особенность ровным счетом ни о чем не говорит. Значительно чаще специалисты встречаются с противоположным явлением: присутствующее в клетке в ничтожных количествах химическое соединение играет огромную биологическую роль. Одним словом, как в старой пословице: мал золотник, да дорог!

Жирных кислот великое множество. Из клеток и тканей животных, растений и бактерий было выделено не менее 70 различных жирных кислот! Жирные кислоты, которые находят в клетках млекопитающих и высших растений, почти всегда содержат четное число атомов углерода, от 14 до 22. В свою очередь, в этой компании наиболее часто встречаются жирные кислоты, у которых 16 или 18 атомов углерода. В чем тут дело, до настоящего времени ничего толком не известно. Но, во всяком случае, это явление неслучайное. Вероятнее всего, химические соединения с таким числом углеродных атомов являются наиболее «удобными» для клеток. Какие физико-химические процессы лежат в основе такого «удобства», пока, увы, неясно.

Если в длинной углеродной цепи есть двойная или тройная химическая связь между соседними углеродными атомами, то про такую жирную кислоту говорят, что она ненасыщенная. Если же все связи между атомами углерода одинарные, то имеют дело с насыщенными жирными кислотами. Двойная или тройная связь между атомами углерода — связь с высокой способностью к реакции. Поэтому ненасыщенные жирные кислоты легко участвуют в реакциях присоединения по месту этой двойной или тройной связи.

Разговор о липидах и жирных кислотах ведется вот почему. Простагландины относятся как раз к липидам, а жирные кислоты имеют прямое отношение к их происхождению.

Любопытная деталь — изучение простагландинов настолько новая область естествознания, что во многих учебниках по биохимии этому классу биологически активных соединений отведено несколько скупых строчек или вообще о них не сказано ни слова. Например, в широкоизвестном учебнике по биологической химии, написанном крупным американским ученым и педагогом А. Ленинджером и опубликованном в 1972 го-

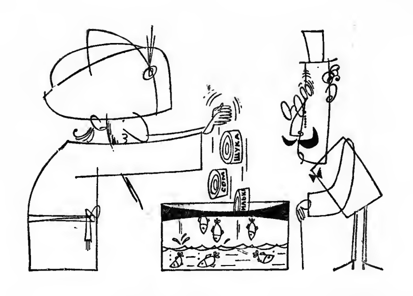
ду, простагландинам посвящено всего двенадцать строк.

Когда-то в незапамятные времена в процессе эволюции ненасыщенные жирные кислоты претерпели очень своеобразное превращение: длинную, вытянутую, как палка, молекулу жирной кислоты словно согнули пополам по самой середине. И не только согнули, но даже завязали узелком на память. В месте перегиба прямолинейная углеродная цепочка замкнулась и образовала кольцо, а точнее, пятичленный цикл. Получилась молекула простагландина, обладающая принципиально новыми качествами. Молекула чем-то напоминает первый искусственный спутник Земли: пятичленный цикл похож на сам спутник, а два конца углеродной цепочки — на длинные «усы» этого спутника.

Сегодня ученым известно около 20 простагландинов. На первый взгляд все они похожи один на другой. Однако, казалось бы, незначительная разница в строении придает каждому из них характерные индивидуальные свойства.

Чтобы облегчить общение с довольно-таки большой компанией простагландинов, их разделили на четыре основные группы и каждой присвоили свою букву латинского шрифта: E, A, B, F. Все они различаются друг от друга особенностями строения пятичленного цикла, а точнее, положением двойной связи и наличием разных химических группировок. Молекула простагландинов не плоская, как лист писчей бумаги: она объемна, трехмерна.

Изучение строения простагландинов в известном смысле прошло классический путь развития: сначала заметили, что какие-то вещества необычного химического строения обладают способностью вызывать определенные ответные биологические реакции, и только потом определили, что это такое. Как и полагается для классического пути, завершал исследование искусственный синтез природного химического соединения. Очень хорошие работы по синтезу простагландинов могли быть выполнены только при условии эффективного контроля за пространственным расположением химических группировок во вновь синтезируемых соединениях. Именно этот контроль позволил талантливому американскому исследователю Э. Кори и его сотрудникам получить ряд природных простагландинов.



Наступает, по-видимому, последний этап в изучении тонкого строения этих веществ. Экспериментаторы работают над тем, чтобы «улучшить» молекулу этого биологически активного вещества и «дополнить» творчество матери-природы, найти еще более эффективные и удобные для использования простагландины.

В ГЛУБИНАХ КЛЕТКИ

Каким путем ухитряется клетка из более простых соединений построить своеобразную молекулу простагландина, обладающего мощным биологическим действием, которое не свойственно исходным полупродуктам? Где это все происходит? Давно ли живые организмы «научились» это делать?

Если кормить молодых крысят пищей, в которой отсутствуют некоторые жирные кислоты, то вскоре рост животных замедляется, потом останавливается, у них начинается заболевание кожи. Ни к чему хорошему это не приводит. Биологи такие жирные кислоты называют незаменимыми для организма. Для синтеза простагландина Е как раз необходима незаменимая жирная кислота, арахидоновая. Она поступает с растительной пи-

щей, поскольку растения способны синтезировать эти жирные кислоты.

Химические превращения арахидоновой кислоты происходят в полупроницаемых оболочках клетки, или, иными словами, в мембране. Она окружает клетку со всех сторон и отделяет ее от других клеток. Другие мембраны пронизывают клетку и все внутриклеточные образования. Наружные мембраны можно сравнить с наружными стенами современного жилого здания, а внутренние — с перегородками между этажами здания и стенками многочисленных квартир.

Мембраны — образования тонкие и весьма сложные. Толщина наружных мембран составляет 60—100 ангстрем. Одна клетка расположена обычно от другой на некотором расстоянии, и это пространство заполнено «средой», имеющей сложный химический состав. Если рассмотреть клеточную мембрану под электронным микроскопом, то можно заметить ее трехслойность. В середине — стройные ряды молекул липидов, снаружи — два слоя белка, каждый из которых имеет толщину белковой молекулы.

У некоторых клеток на поверхности можно увидеть густую щеточку тонких выростов, у основания этих выростов — впячивания внутрь клетки. Часто кусочек оболочки одной клетки как бы внедряется в поверхность другой и образует нечто вроде перемычки. Размеры всех этих образований на поверхности клетки крайне малы, но число их огромно. На одну клетку может приходиться до 3 тысяч тонких выростов, а на 1 квадратный миллиметр поверхности кишечника человека — 200 миллионов!

Наружные мембраны пронизаны маленькими отверстиями — порами. Пора — не просто дырочка на поверхности клетки. Поры могут возникать и исчезать в зависимости от изменений внешней среды, различных сигналов, поступающих от нервной системы. Размеры пор меняются под влиянием гормонов. На некоторых участках поверхности мембраны поры возникают и исчезают непрерывно.

С точки зрения современного биохимика клеточная оболочка — настоящая биохимическая фабрика. В каждом цехе этой фабрики, в каждом определенном месте клеточной оболочки идет определенная химическая реакция.

Уже лет тридцать назад исследователи умели приготовлять из печени обыкновенной лабораторной белой крысы тонко раздробленную кашицу и с помощью центрифугирования выделять из нее клеточные ядра, митохондрии и другие видимые в обычный световой микроскоп частицы. Все, что оставалось от клеток после центрифугирования, условно называли «мелкими частицами», а потом придумали для них специальное название «микросомы». Название это, как ни странно, прижилось, хотя, как выяснилось в последние годы, в микросомы входит целый ряд разнородных компонентов. Одной из составных частей микросом являются, например, внутренние мембраны клетки. Другой — хорошо изученные в последние годы рибосомы. С ними мы познакомились раньше. Именно в них происходит синтез белка. Третья составная часть микросом — содержимое многочисленных пузырьков, которые постоянно видны внутри клетки.

Так вот, дальнейшие превращения уже известной нам арахидоновой кислоты происходят где-то в микросомах. Где точно, никто не знает. Известно только, что для этого необходимы специальные ферменты. Что реакция идет в присутствии кислорода. Что необходимы кое-какие добавки.

Одним словом, знают пока не ахти как много.

Но факт остается фактом, именно в микросомной фракции происходит таинство: молекула жирной кислоты, состоящая из двадцати углеродных атомов, сгибается пополам, химическая связь между восьмым и двенадцатым атомами углерода замыкается, и образуется пятичленный цикл, от которого, как два длинных хвостика, отходят оставшиеся части молекулы жирной кислоты. Рождается молекула простагландина Е.

А действительно, что же происходит с простагландинами внутри клетки? По-видимому, сначала эти биологически очень активные вещества должны выполнить какую-то работу, проявить свое физиологическое действие. Ну а потом? Что произойдет с ними?

С ненужным для клетки простагландином происходят следующие превращения. В процессе окисления от простагландина «откалываются» кусочки, состоящие из двух или четырех углеродных атомов. Постепенно молекула становится короче и короче. Простагландин, когда-то образовавшийся из незаменимой жирной кис-

лоты, снова превращается в кислоту, но уже обладающую иными химическими и биологическнмн свойствами. Наблюдаются изменения и в пятичленном цикле. Наконец образовавшаяся молекула выводится из организма через почки.

Описанный путь превращений — это, так сказать, «усредненный» путь разрушения молекулы. Исследователи обнаружили любопытную особенность: у разлнчных жнвотных существуют свои биохнмические приемы, с помощью которых организм разделывается с ненужной ему молекулой. У лабораторной крысы — однн путь превращений, у морской свинкн — другой, у человека — третий... И так далее. Но в принципе они схожи.

А теперь настало время ответить на вопрос: давно ли научились млекопитающие делать простагландины?

Вопрос этот далеко не праздный. Он связан с нерешенной проблемой происхождения жизни на нашей планете. Ведь естественно предположение, что все органнческие соединения на Земле появились не сразу, а постепенно. Следовательно, некоторые из них возрастом постарше, другие помоложе.

Ученые считают, что простагландины — это древние химические вещества, древнне в эволюционном смысле. Не исключено, что онн встречалнсь в «первичном бульоне» из органическнх веществ, который существовал в Мировом океане 3 мнллиарда лет назад...

Поводом для таких рассужденнй послужил установленный учеными факт. В океане живет примитнвный коралл морской кнут. Это один из древнейшнх живых организмов на Земле. Исследователей поразило следующее обстоятельство: в теле морского кнута содержится чудовищное количество простагландина. Свыше полутора процентов от его собственного веса. В то же время в теле высокоорганизованных животных, например крысы, простагландинов ннчтожно мало — порядка 0,001 миллиграмма на грамм сырой ткани. Таким образом, сообщение о высоком содержании простагландинов в теле примитивного коралла — интересная информация для серьезных раздумий.

Современное состояние науки и техники позволяет создать в лаборатории условия, которые существуют на Луне, Марсе, некоторых других планетах солнечной системы. Можно воспроизвести и обстановку древней

Земли: температуру, состав атмосферы, влажность, радиационный фон и многое другое. Уже доказано, что все основные блоки, из которых строится живая клетка, легко образуются в экспериментах, воспроизводящих условия первобытной Земли. Такими строительными блоками были аминокислоты, простейшие полупродукты для построения нуклеиновых кислот и хорошо знакомые нам жирные кислоты. Более того, все эти химические соединения находят в самых древних горных и осадочных породах, даже в метеоритах. Если же образуются жирные кислоты, то здесь до простагландинов, как говорится, рукой подать.

Ученые высказывают смелую гипотезу, которая подкупает своей логичностью. Они говорят: все существующие на Земле типы биологических молекул — неизбежный результат химической эволюции. В любом месте вселенной, где бы ни возникли условия, сходные с условиями древней Земли, должны образовываться сходные с земными органические вещества. Не исключено, что простагландины есть не только на нашей планете.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ГОРМОНЫ

История биологии и медицины знает немало открытий, совершивших за короткий промежуток времени триумфальное шествие по научно-исследовательским центрам во всем мире. Лет двадцать назад достигла своего апогея эпоха антибиотиков. За ней последовала эпоха гормональных препаратов. Не вступаем ли мы сейчас в эпоху простагландинов?

Совсем недавно в одном из солидных академических научно-популярных журналов была напечатана статья с характерным названием «Простагландины — чудо-лекарство семидесятых годов?». Автор статьи как бы предлагал читателям самим ответить на вопрос: смогут ли простагландины стать универсальным лекарством?

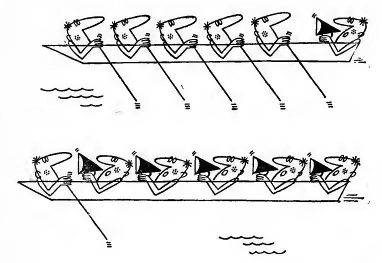
Конечно, лекарства от всех болезней не было и быть не может. Однако существуют химические соединения, которые обладают на редкость разнообразными биологическими функциями. Они наделены удивительной способностью согласовывать между собой са-

мые разнообразные процессы у животных, растений и насекомых. Такими универсальными координаторами служат, например, гормоны.

Их необыкновенные способности удобно продемонстрировать в опытах с крупной гусеницей шелкопряда-цекропии. Она, как и полагается, через определенное время превращается в куколку, а затем в бабочку. Если взрослую гусеницу разрезать пополам, то, хотя обе половинки способны жить, в куколку может превратиться только одна. Та, что имеет голову.

Если целую гусеницу перевязать ниткой, в результате такой операции разовьется странное существо. Передняя часть гусеницы превратится в бабочку, а задняя останется гусеницей. Наконец, если соединить между собой восемь половинок от восьми обезглавленных гусениц в одну цепочку, а к ней присоединить девятую половинку с головой, получится уродливое существо, способное к дальнейшим преобразованиям.

Значит, в головной части гусеницы вырабатывается какой-то гормон. Ведь гормоны — это регуляторы биологических процессов в масштабах всего организма, которые синтезируются в определенных частях тела и разносятся с током крови или другой жидкости. Гор-



моны оказывают влияние на деятельность многих органов, удаленных от места их образования.

В последние годы некоторые исследователи стали называть простагландины внутриклеточными гормонами — регуляторами биологических процесов в масштабах не целого организма, а только одной клетки. Можно спорить с авторами о правомочности нового термина, но в одном они правы. Нововведение подчеркивает универсальность, многоплановость действия простагландинов.

Акушеры знают, что при родах в ряде случаев необходимы лекарства, вызывающие стимуляцию родовой деятельности матки. Процесс рождения ребенка — процесс сложный. Так вот, вполне возможно, что простагландины вскоре смогут найти широкое применение в акушерской практике, хотя механизм их возбуждающего действия на матку еще далеко не изучен.

Углубленные исследования в этом направлении идут в Советском Союзе. Вот, например, как проводилась одна из многочисленных серий опытов в работах двух видных советских ученых — академика Л. Персианинова и профессора А. Кудрина.

Матка крольчих по некоторым физиологическим особенностям близка к матке человека. Они одинаково реагируют на некоторые лекарства, гормоны и физиологически активные вещества. Поэтому исследователи проводили опыты на изолированной матке нерожавших, рожавших и беременных крольчих.

Орган помещали в стеклянный стаканчик с физиологическим раствором, к которому добавляли изучаемые вещества и следили за поведением изолированной матки.

Ученые считают, что в сокращении матки большое значение играют специальные воспринимающие участки на поверхности клеток, рецепторы. Лекарство или гормон сначала действует на этот воспринимающий участок клетки, на рецептор. Ответ на воздействие лекарства или гормона передается во внутренние отделы клетки. И уже в глубине ее каким-то образом включаются механизмы, приводящие в конечном итоге к сокращению матки.

Оказалось, что простагландин вызывает сокращение матки и в том случае, когда все известные рецепторы на поверхности клетки «закрыты» с помощью спе-

циальных химических веществ. Это позволяет предположить, что простагландины имеют на поверхности клетки свои «персональные» чувствительные участки, свои рецепторы.

Простагландин, который используется для стимулирования родовой деятельности у женщин, можно применять и когда нужно прервать беременность. В ряде случаев к нему прибегают и по медицинским соображениям, особенно когда беременность угрожает жизни матери.

Простагландин F — два альфа обладает одной характерной особенностью. При разных способах введения лекарство способно вызвать сильное сокращение матки практически в любые сроки беременности.

Каждый год приносит новый урожай сведений о биологической активности простагландинов.

Биохимики знали давно: основным «топливом» для большинства организмов служат углеводы. Во время работы мозга практически единственным источником энергии является глюкоза. Однако по самым последним данным, по меньшей мере половина энергии в организме млекопитающих образуется за счет окисления жирных кислот. Их окисление и образование энергии происходят в клетках печени, почек, сердца, скелетных мышцах...

У птиц, совершающих весенние и осенние перелеты на тысячи километров, липиды и жирные кислоты, по существу, единственный источник «топлива». Жир и жирные кислоты поддерживают жизнь животных во время длинной зимней спячки. Из всего этого следует, что в организме животных и птиц должны существовать специальные механизмы, с помощью которых можно включать и выключать биохимическую «машину», нарабатывающую энергию из жирных кислот.

Так вот, оказалось, что простагландин E тормозит, а в ряде случаев и полностью подавляет поступление жирных кислот из жировой ткани. Стоило его добавить к ткани животных совершенно в ничтожных количествах, как мобилизация жирных кислот резко снижалась. Подумайте сами, одна десятитысячная доля миллиграмма полностью затормаживала этот процесс.

Конечно, простагландин E только один из «выключателей биохимической машины» работающих на жирных кислотах. В сложном организме млекопитающих

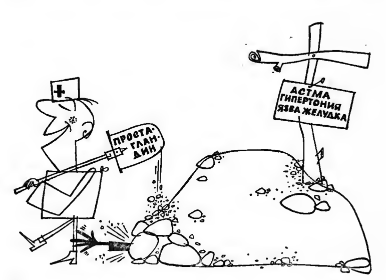
наработка эиергии иаходится под контролем нервной и эидокрииной систем, зависит от характера пищи и внешиих условий окружающей среды.

Существуют болезни века.

В средние века в Европе такими болезнями были чума, холера, оспа... В XIX веке настоящим бичом городских трущоб стал туберкулез. Сейчас эти болезни практически полностью побеждены, во всяком случае, с ними умеют успешно бороться.

В наши дни болезнями века стали сердечио-сосудистые заболевания. К числу их можно отиести гипертоническую болезнь. Поэтому внимание ученых постоянно приковано к исследованиям, направленным иа поиски средств от гипертонии.

Врачи и биологи долгое время безуспешно пытались понять, почему удаление почек у экспериментальных животных обязательно приводит к повышению артериального давления. Наконец, американскому исследователю Д. Ли удалось выделить из почек вещество неизвестной химической природы, которое на короткий промежуток времени снижало артериальиое давление. Прошло несколько лет упорных поисков, и тот же ученый выяснил, что это простагландин А — два альфа. Тогда Д. Ли высказал предположение: не-



которые формы гипертонической болезни вызываются тем, что в почках вырабатывается недостаточно простагландина.

Сообщение, что простагландин снижает давление крови и увеличивает частоту сердечных сокращений, было встречено с огромным интересом. Им заинтересовались и биологи и врачи. И вот было обнаружено: почки выделяют в кровь два противогипертонических простагландина. Они обладают способностью расширять сосуды и увеличивать скорость тока крови в почках. Сегодня лекарства, полностью излечивающего от гипертонии, пока еще не создано. Поиск путей лечения «болезни века» продолжается.

Существует другое серьезное заболевание — астма. При ее тяжелых формах человек испытывает удушье. Долгие годы врачи бьются над решением нелегкой проблемы, как лечить эту болезнь. И вот в исследовательских лабораториях было обнаружено, что некоторые простагландины, а также их предшественники вызывают отчетливо видимое расслабление гладких мышц бронхов у млекопитающих и человека. Логично было предположить, что эти простагландины можно использовать при лечении бронхиальной астмы.

Вопрос этот, к сожалению, пока еще не решен положительно. Однако уже показано, что вдыхание аэрозоля, содержащего простагландин Е, вызывает расширение бронхов. Его действие в 10—100 раз сильнее, чем у всех известных лекарств, применяемых для этих целей.

Кто не слышал о таком распространенном заболевании, как язва желудка? Причины его сложны и многообразны. Повышенная секреция желудочного сока ускоряет образование язвы на стенке желудка. И вот в экспериментах на лабораторных животных было обнаружено, что некоторые из простагландинов обладают разнообразным действием на желудочно-кишечный тракт. Простагландины Е и А тормозили секрецию желудочного сока, а простагландин Е угнетал деятельность поджелудочной железы и вызывал сокращение тонких кишок.

Однако говорить о внедрении простагландинов в лечебную практику преждевременно. Механизм действия простагландинов, их побочное влияние изучены еще недостаточно. Лекарство обладает необыкновенной гибкостью. Одни простагландины, например, способны

снижать артериальное давление, другие, наоборот, его повышают. В чем тут дело, еще неизвестно. Более того, даже один и тот же простагландин при введении разными методами и дозировками может вызвать противоположное действие. Не случайно на недавно состоявшейся очередной «простагландиновой» международной конференции ученые из разных стран призывали не торопиться с применением простагландинов в лечебной практике. Необходимо тщательно исследовать возможности побочного действия этой новой группы биологически очень активных веществ.

УЧЕНЫЕ ГОВОРЯТ...

Любое крупное научное открытие в биологии и медицине вызывает своего рода «взрывную волну» — период повышенного интереса к новому завоеванию науки. Число исследователей, которые начинают заниматься новой проблемой, растет в геометрической прогрессии. В последние годы внимание биохимиков, врачей, фармакологов приковано к «простагландиновой проблеме».

«Простагландиновая лихорадка» продолжается и сегодня, потому что обнаруживаются все новые и новые свойства этих на редкость биологически активных веществ. Широта их действия, способность проявлять свою активность в невесомых количествах, участие в самых разнообразных биохимических процессах, способность быстро отвечать на меняющиеся условия внешней среды — все это позволило некоторым ученым говорить о простагландинах как о внутриклеточных гормонах. Биохимический механизм действия простагландинов еще далеко не ясен. Есть несколько гипотез. Вот одна из них.

Гормоны (регуляторы жизненных функций в масштабах всего организма) дают «сигнал» в клетку о необходимости синтеза простагландинов (внутриклеточных гормонов). Этот процесс сопровождается превращением энергетического резерва клетки (аденозинтрифосфорной кислоты) в новое соединение — в так называемую циклическую аденозинмонофосфорную кислоту. И вот это новое соединение заставляет клетку отвечать на гормональный «сигнал».

Простагландины никогда не запасаются клеткой впрок, в клетках млекопитающих их всегда ничтожно мало. Это обстоятельство подкрепляет предположение, что «внутриклеточные» гормоны производятся клеткой по мере надобности.

Ни больше и ни меньше, а столько, сколько надо.

Объяснить многообразие действия простагландинов единым механизмом в настоящее время нельзя. Видимо, они влияют на ткани непосредственно, считают одни исследователи.

Пока бесспорно только, что это местные гормоны, действующие на гладкомышечные органы и ткани, говорят другие.

«Простагландины привлекли к себе внимание акушеров-гинекологов сразу же после того, как было обнаружено, что они способны активно стимулировать сократительную деятельность матки. Простагландины — это перспективное средство», — считает академик Л. Персианинов, директор Всесоюзного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии.

«Синтез простагландинов — это прекрасная демонстрация возможностей современной химии природных соединений», — пишет химик, профессор Г. Самохвалов.

Сегодня простагландинами занимаются ученые разных специальностей: биологи и медики, химики и физикохимики. И конечно, большой отряд среди этой армии ученых составляют биохимики.

Химики-синтетики в СССР и за рубежом уже готовы к синтезу этих в высшей степени биологически активных соединений. И вот что любопытно. Накопленный опыт показывает, что некоторые производные природных простагландинов биологически даже более активны, чем их родительские формы. Отдельные из вновь синтезированных производных и устойчивее химически и обладают более «нацеленным» на ту или иную физиологическую систему действием.

Пожалуй, в настоящее время биологи и медики в исследовании простагландинов заметно отстают от ушедших вперед химиков. Во всяком случае, пока ни один из простагландинов не рекомендован в качестве медикамента. Но можно с уверенностью сказать, что время, когда простагландины будут служить человеку, не за горами.

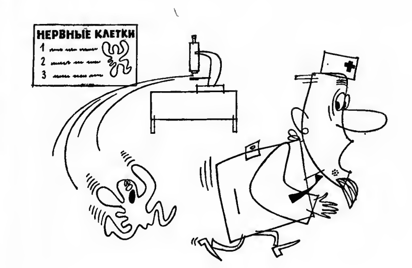
Глава VI
НА ПОРОГЕ БУДУЩИХ ОТКРЫТИЙ

2300 лет отделяют нас от того времени, когда Аристотель утверждал, что головной мозг человека — это род железы, выделяющей слизь для охлаждения избыточной теплоты сердца. Точка зрения великого философа, по-видимому, наиболее точно отражала уровень развития медицины той эпохи. Человечеству понадобилось примерно еще 500 лет, чтобы другой его талантливый представитель, выдающийся врач Гален, сделал существенный шаг вперед. Мозг человека, утверждал Гален, есть источник чувствительности, источник движения, центр нашей душевной деятельности.

Сегодня ведущая роль нервной системы в жизнедеятельности высокоорганизованных существ бесспорна. Но увы, биохимия нервной системы, биохимия коры головного мозга, биохимия памяти недостаточно изучены. Ряд разделов биохимии нервной системы, понимание молекулярных механизмов психической деятельности человека, по существу, остаются областями «белого безмолвия», куда не ступала нога исследователя.

Сила любого выдающегося ученого в предвидении, в умении прогнозировать. Научное предвидение знаменитого русского исследователя И. Павлова и сегодня поражает своей прозорливостью. «Едва ли можно оспаривать, — говорил он, — что настоящую теорию всех нервных явлений даст нам только изучение физико-химического процесса, происходящего в нервной ткани, фазы которого дадут нам полное объяснение всех внешних проявлений нервной деятельности, их последовательности и связи».

Человек родился. Число нервных клеток у него не сразу становится таким, как у взрослого. Но примерно через год после рождения нервных клеток столько же, сколько у взрослых особей. И содержание ДНК в клетках достигает максимума. Больше оно увеличиваться не будет. То же самое относится и к РНК.



Химический анализ серого вещества головного мозга взрослого человека показывает, что в нем около 80 процентов воды, 8 — белков, 10 — жироподобных веществ, около 1 процента азотсодержащих органических соединений и 1 — минеральных. В ядрах клеток серого и белого веществ головного мозга до 45 процентов от всех органических веществ приходится на долю нуклеиновых кислот.

ДНК — главный субстрат наследственной информации и РНК, с помощью которой она передается дальше, не находятся в клетках в свободном состоянии. На самом деле они связаны с белком. В ядрах из клеток млекопитающих ДНК связана с белком, который носит название гистона. Более того, этот гистон определенным образом «закреплен» внутри ядра клетки и образует сложный комплекс, имеющий собственное имя — рибонуклеопротеид. Другие белки мозга образуют комплексы с жироподобными соединениями. В таком случае их называют липопротеидами.

Конечно, в головном мозгу есть и другие белки. В сером веществе мозга всегда можно обнаружить белки типа альбуминов и глобулинов, а в белом — нейрокератин. Он совместно с жироподобными соединениями образует оболочку всех нервных волокон.

Каждый белок в клетках мозга выполняет или только одному ему присущую функцию, или разнообразные обязанности. Это общая закономерность. Достаточно сказать, что в клетках и тканях всех без исключения живых организмов все ферменты — белки, а без этих ускорителей химических процессов жизнь невозможна.

Кстати говоря, белок называют именно белком или протеином совсем не случайно. История происхождения этих терминов вкратце такова.

В повседневной жизни белком называют ту часть куриного яйца, которая при нагревании приобретает белый цвет. Почти в самом начале прошлого века исследователи обнаружили, что из всех тканей растительного или животного происхождения с помощью простейших манипуляций можно извлечь химические соединения, во многом напоминающие по своим свойствам белок куриного яйца. Поместив под пресс мышечную ткань животных, удается получить некоторое количество прозрачной жидкости. При температуре 70 градусов она неожиданно свертывается и образует беловатую массу, похожую на белок сваренного куриного яйца.

Этот термин прочно удержался в науке, хотя все исследователи сейчас знают, что белки по своему химическому строению могут быть различными. Наряду с термином «белок» в науке утвердился и другой — протеин. Это слово происходит от греческого «протос», что означает «первый», или «важнейший». Тем самым ученые хотели подчеркнуть значимость, важность функции, которую белки выполняют в клетке.

У многих живых организмов нет не только мозга, но и простейшей нервной системы. Мозг — высшее достижение эволюционного процесса. В самом мозгу есть отделы более древние и более молодые. Самый молодой отдел мозга — это кора, серое вещество больших полушарий. Более древнее по происхождению белое вещество.

И вот что интересно. Серое вещество головного мозга, выполняющее наиболее сложные функции в человеческом организме, особенно богато белком. Каждый отдел такого сложного образования, как мозг, имеет свои белки. Иными словами: белки различных отделов мозга млекопитающих отличаются друг от друга.

Все ферменты — белки. Сегодня кажется удивительным, что всего пятьдесят с небольшим лет назад

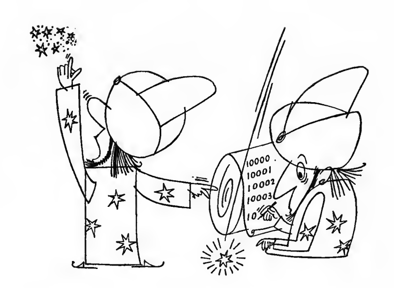
советским ученым Б. Словцовым было проведено первое обстоятельное исследование разнообразных ферментов, каждый из которых отвечал за превращения белков, жиров или углеводов.

Современный исследователь знаком со многими десятками ферментов и ферментных систем, которые обеспечивают жизнедеятельность мозга и все его функции. Целые институты и лаборатории сегодня изучают биохимические процессы, протекающие в нервной ткани. Мозг содержит полный набор разнообразных ферментов, гарантирующих его нормальную функцию и обеспечивающих все основные стороны обмена веществ.

Все белки построены из остатков двадцати аминокислот. Их последовательность строго определенна для каждого белка. Аминокислотные остатки образуют так называемые полипептидные цепи. Когда говорят о первичной структуре белка, то подразумевают последовательность аминокислот в молекуле. Полипептидные цепи могут быть уложены спиралью или зигзагообразно. Форма молекул белка может напоминать шар, или, как говорят биохимики, глобулу. Наконец, если молекула белка имеет более чем одну полипептидную цепь, то они особым образом располагаются одна относительно другой.

Сколько всего слов можно образовать из двадцати-тридцати букв алфавита? Двадцать аминокислот, из которых построены белки, это тоже своего рода буквы биохимического алфавита. Опираясь на это логическое построение, исследователи теоретически рассчитали, что общее число различных типов белков у всех видов живых организмов может составлять величину порядка 10^{10}—10^{12}. 10^{12} — это тысяча миллиардов. Но сколько белков существует в головном мозгу человека, сказать пока невозможно. По-видимому, много.

В головном мозгу липидов множество. К великому сожалению, значение многих из них в жизнедеятельности мозга еще далеко не изучено. В головном мозгу, например, содержится значительное количество так называемых фосфатидов. Если фосфатид разложить на более простые составные части, то в смеси можно обнаружить глицерин, жирные кислоты, фосфорную кислоту и ряд других соединений. Кстати говоря, большая часть жирных кислот в головном мозгу находится именно в составе разнообразных фосфатидов.



Недостаточно выяснена роль, которую играет в мозговой ткани известный многим холестерин. Его почему-то больше всего в белом веществе. Он предпочитает быть свободным. Большая часть его находится в несвязанном состоянии. И только меньшая часть связана с белком. Чем человек старше, тем больше в его головном мозгу холестерина. Чем это объяснить, пока неизвестно, хотя и существует несколько гипотез.

Различные участки мозга содержат разное количество липидов. Например, в белом веществе обнаруживается примерно в два раза больше липидов, чем в сером. А в сером содержится много веществ, в состав которых, помимо липидов, входят углеводы. Эти соединения называются ганглиозидами. У них крупные молекулы. Обычно они встречаются на внешней поверхности клеточных мембран. Ганглиозиды выполняют самые разнообразные функции и обладают не совсем обычными для липидов особенностями. Они могут связывать различные ядовитые вещества, выделяемые микробами, и тем самым обезвреживают их.

В головном и спинном мозгу обнаружены самые разнообразные минеральные вещества: кальций, калий, натрий, магний, железо, медь, цинк, марганец и многие другие. Распределение этих элементов в различ-

ных отделах мозга неодинаково. Содержание йода в разных участках мозга может отличаться в десять раз и более. Так, например, в среднем мозгу в пятнадцать раз больше йода, чем в больших полушариях.

Одно химическое соединение, которое содержится в головном мозгу, безусловно, заслуживает того, чтобы о нем сказали особо. Это гамма-аминомасляная кислота. С одной стороны, она типичная аминокислота. Но никогда не встречается в составе белка. Вот тут требуется сделать небольшое отступление.

Вообще говоря, помимо двадцати обычных аминокислот, входящих в состав белков, есть еще несколько редких. Их иногда тоже находят при разложении белковых молекул на составные части. Но и это еще не все. Известно более 150 аминокислот, которые встречаются в клетках и тканях в свободном и связанном состоянии, но их никогда не находили в составе белка. Особенно много таких аминокислот в грибах и высших растениях. Некоторые даже ядовиты.

А теперь вернемся снова к гамма-аминомасляной кислоте, которую сравнительно недавно обнаружили в головном мозгу. Она типичный представитель небелковых аминокислот. Считают, что она оказывает сильное влияние на функцию центральной нервной системы. С ее помощью, когда возникает в этом необходимость, проведение нервного импульса прерывается.

Конечно, в тканях мозга содержится значительное число и других соединений, роль которых в биохимических процессах мозга тоже далеко не изучена или не изучена совсем.

МОЗГ ДЫШИТ

Мозг жадно поглощает кислород. В этом легко убедиться, определив концентрацию кислорода в артериальной и венозной крови. Во время отдыха мозг потребляет кислорода почти в 20 раз больше, чем мышечная ткань. При напряженной умственной работе потребление кислорода мозгом отчетливо возрастает.

О ненасытной потребности мозга в кислороде свидетельствуют и такие цифры. Вес головного мозга взрослого человека, как правило, составляет 2—2,5 процента веса тела. В то же время мозг потребляет $^1/_5$ или даже

$^1/_4$ часть от всего кислорода, который расходует человеческий организм.

В душной комнате нам плохо думается. Это испытывал, по-видимому, каждый. Некоторые люди особенно тяжело переносят нехватку кислорода. А наши дети? Они еще хуже переносят кислородную недостаточность. И это не случайно. У ребенка до четырехлетнего возраста около половины потребляемого организмом кислорода расходует мозг.

Мозговая ткань — самая чувствительная к наркотикам и этиловому спирту. Даже небольшие концентрации алкоголя угнетают ее дыхание...

Исследователи рассчитали, что запасы кислорода, растворенного в крови, в кровеносных сосудах головного мозга и в самой ткани, весьма ограничены. Всего на 10 секунд хватает ему собственных ресурсов. Если кислород не поступает с током крови, то очень скоро может наступить биохимическая катастрофа.

А собственно говоря, для чего мозговой ткани нужно много кислорода?

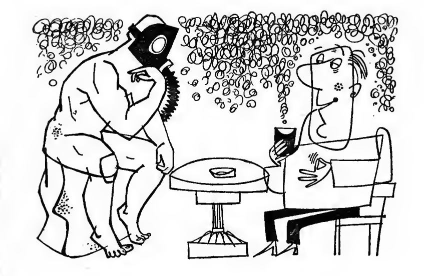
Вероятно, для того, чтобы при этом совершалась работа, мозг мог жить. И вот тут мы встречаемся с явлением, которое характерно только для мозга.

Чтобы совершать работу, нужно сжигать какое-то топливо. Вот таким топливом, почти единственным, для мозга служит глюкоза. Кислород, главным образом, и расходуется на окисление этого вещества. Конечные продукты превращения глюкозы — углекислота и вода. Однако при этом образуется другой универсальный источник энергии — молекула АТФ. Она и обеспечивает практически все энергетические затраты мозга.

Мозг в определенном смысле бессребреник. Он не имеет никаких сколько-нибудь солидных запасов глюкозы и живет, как говорится, сегодняшним днем.

Убедиться в этом можно на простом опыте. Обычной безопасной бритвой нарежем тончайшие ломтики внутренних органов лабораторных мышей: печени, почек, мышц. Срезы коры головного мозга сделать труднее, но можно.

Поместим срезы каждого органа отдельно в физиологический раствор, налитый в маленькие сосуды объемом несколько кубических сантиметров каждый. К сосудикам присоединим стеклянные манометры с делениями. В манометр нальем небольшое количество спе-



циально приготовленной и окрашенной жидкости. Теперь всю нашу конструкцию опустим в ванну с теплой водой, но так, чтобы манометр был снаружи ванны, а сосудик — внутри ее. Температура воды в ванне 37 градусов, то есть близка к температуре тела лабораторного животного.

Срезы органов дышат и потребляют кислород. Объем газа в сосудике уменьшается, и это отражается на показаниях манометра. Столбик жидкости ползет кверху. Конечно, медленно, но вполне заметно. Таким образом можно рассчитать, сколько кубических миллиметров кислорода поглотилось навеской ткани в 100 миллиграммов за одну минуту.

И вот тут мы сталкиваемся с необычным явлением. Срезы тканей печени, почек, мышц потребляют кислород с постоянной скоростью в течение довольно-таки длительного времени. Во всяком случае, этот процесс можно наблюдать и пять и десять минут. Другое дело мозговая ткань. Ее дыхание быстро замедляется, но стоит добавить каплю раствора глюкозы, как она оживает и дышит снова с прежней интенсивностью.

Опыт, который мы проделали, очень наглядный. Он свидетельствует, что нервные клетки коры головного мозга покрывают свои энергетические потребности поч-

ти исключительно за счет глюкозы, которая транспортируется с током крови.

И вот теперь возникает законный вопрос: каким образом при окислении глюкозы образуется другой универсальный источник энергии — молекулы аденозинтрифосфорной кислоты?

Гиппократ — великий врач Древней Греции — в одном из своих сочинений писал: «Есть в человеке и горькое, и соленое, и сладкое, и кислое, и жесткое, и мягкое, и многое другое в бесконечном числе, разнообразии по свойствам, количеству, силе». На примере окислительных превращений глюкозы в мозгу человека и образовании другого универсального источника энергии — аденозинтрифосфорной кислоты можно проследить систему удивительных превращений «сладкого», глюкозы, в АТФ, «кислое», по Гиппократу.

Если просто сжечь молекулы глюкозы в токе кислорода, образуются вода и углекислый газ. При этом выделится значительное количество энергии. Конечно, этот способ образования энергии неприемлем для живой клетки. Энергия в клетке потребляется небольшими порциями. Она должна образовываться постепенно и накапливаться «про запас». Располагая резервом «консервированной энергии», живая клетка способна чрезвычайно быстро отвечать на изменения внешней среды. Более того, процесс наработки энергии клетка может то замедлять, то резко убыстрять.

Каждый из нас наблюдал это бессчетное количество раз. Например, вы спокойно сидели на стуле. Расход энергии в мышечной ткани был сравнительно небольшой. Вы быстро встали и бросились стремительно бежать: биохимическая фабрика по производству энергии заработала на полную мощность.

Длинная цепь биохимических превращений глюкозы началась. Она насчитывает десятки химических преобразований постепенно расщепляемой молекулы исходного соединения. Но нас в данном случае интересует конечный результат. При полном окислении одной молекулы глюкозы синтезируется тридцать восемь молекул аденозинтрифосфорной кислоты.

Вот теперь становится понятным, почему в головном мозгу энергия нарабатывается главным образом путем окисления глюкозы, путем дыхания. При таком

способе ее образуется особенно много. Процесс мышления сопровождается значительной затратой энергии в самом прямом смысле этого слова.

И СНОВА ЗАГАДКИ

«Обмен белков нервной ткани изучен еще недостаточно». Так начинается глава учебника для студентов медицинских институтов, учебника современного, солидного, неоднократно переиздававшегося и написанного известными советскими учеными. Это вступление довольно точно отражает состояние дел. Но в то же время благодаря успехам молекулярной биологии исследователи многое узнали о самых интимных сторонах жизни клетки. Установлено, что вся информация о живой клетке записана в молекулах ДНК, что ген — это участок ДНК, кодирующий одну полную полипептидную цепь и что белки — это «молекулярные инструменты», с помощью которых реализуется вся генетическая информация. Говоря житейским языком, «молекулярные инструменты» — это белки, которые есть у родителей и обязательно будут у потомства.

Но кое-что об обмене белков в нервной ткани нам известно. Если стимулировать активность нервных центров коры головного мозга, в них усиливается распад белков. Биохимики в таком случае говорят, что увеличился аминный азот. Даже функциональные изменения нервной деятельности сопровождаются химическими превращениями белков.

Для иллюстрации этого проведем опыт. Возьмем обыкновенных домашних кошек и определим в их мозгу содержание аминного азота. Оно будет различным в разных отделах мозга. Затем с помощью специальных приспособлений на определенный период времени закроем кошке глаза, чтобы она не могла смотреть. В участках, которые связаны с процессами зрительного восприятия, содержание аминного азота понизится. Кошки временно потеряли зрение, и определенным участкам мозга приходилось меньше работать. Во всех остальных отделах мозга зрячих и незрячих животных содержание аминного азота было одинаковым.

Стоит снять приспособления, кошки прозреют, и содержание аминного азота в соответствующих отделах мозга становится таким же, как до начала опыта.

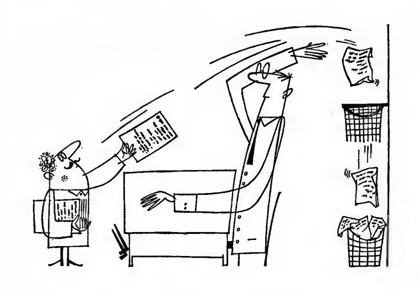
Повышается активность животных и человека, увеличивается выделение аммиака в нервной ткани. Это хорошо наблюдать у животных, которые способны впадать в зимнюю спячку. Спит животное, аммиака в нервной ткани образуется меньше. Животное проснулось, и уровень аммиака незамедлительно возрастает. Аммиак — соединение довольно-таки ядовитое, и организм старается от него побыстрее избавиться. В головном мозгу сравнительно много так называемой глютаминовой кислоты. Аммиак связывается с ней и образует новое вполне безвредное химическое соединение, которое называется глютамином.

Вообще говоря, глютаминовая кислота занимает особое место в деятельности головного мозга. Особое, но не очень ясно какое. Исследователи определили, что до 80 процентов аминного азота образуется в нем за счет глютаминовой кислоты.

Если белки головного мозга довольно «подвижные» соединения и быстро отвечают на функциональные изменения нервной системы, то липиды мозга значительно более консервативны. Можно взять мышей и длительное время кормить их конопляным маслом. В результате такой диеты состав липидов в печени, кишечнике животных, в подкожном жире изменится. Среди липидов животного происхождения можно будет найти и растительные. А вот состав липидов в нервной ткани будет сохраняться при различном количестве и качестве жиров в съедаемой пище. Чем объясняется такая устойчивость липидов мозга, пока непонятно.

Еще меньше, пожалуй, мы знаем о механизме действия гормонов, которые образуются в мозговом придатке — в гипофизе. Как известно, гипофиз прикрепляется тонкой ножкой к основанию мозга. Связь с мозгом у него самая прямая. Вырабатываемые гипофизом гормоны — это биологически очень активные вещества сложного химического строения.

Гипофизарный гормон роста способен вызвать увеличение размеров и веса тела. У карликов этот моз-



говой придаток недоразвит. Необычайно высокий рост часто связан именно с повышенной активностью гипофиза в молодом возрасте. Гормон роста, выделенный из гипофиза человека и обезьяны, близок по своему химическому составу, структуре и свойствам.

Другой гормон гипофиза стимулирует деятельность надпочечников, которые вырабатывают гормон адреналин. Он повышает активность головного мозга, а усиление деятельности гипофиза, в свою очередь, связано с возбуждающими импульсами, идущими из коры головного мозга.

Гипофиз вырабатывает гормон, который способствует сохранению беременности и стимулирует образование материнского молока. Наконец, здесь продуцируются гормоны, которые стимулируют деятельность щитовидной железы, вызывают сокращение матки у беременных, повышают кровяное давление и обладают целым рядом других биологических особенностей.

Биохимия гормонов превратилась в самостоятельную область исследования. Успехи этого направления биохимии за последние десятилетия огромны. Однако молекулярные механизмы действия этих регуляторов биологической активности еще далеко не ясны.

ДРЕССИРОВАННЫЕ ЗОЛОТЫЕ РЫБКИ

Изучение биохимических механизмов памяти — одна из самых увлекательных и малоисследованных областей. По-видимому, именно здесь нас ожидают наиболее грандиозные открытия в ближайшие десятилетия. А пока багаж наших знаний, к сожалению, невелик. Кое-что уже сделано. И это кое-что заставляет о многом задуматься. Например, опыты с дрессированными золотыми рыбками.

Золотистого карася, его обычно называют золотой рыбкой, оказывается, можно дрессировать. Для опытов брали длинный стеклянный аквариум с перегородкой посредине. Перегородка, однако, не доходила до самого верха. Если аквариум заливали водой, то золотая рыбка могла при желании переплыть из одного конца аквариума в другой над перегородкой. В каждой половинке этого учебного класса вдоль боковых стенок прикреплялись металлические сетки, служившие электродами. Если через сетку пропускали слабый ток, рыбка получала слабый удар. На торцовых сторонах аквариума располагались обычные электрические лампочки.

Аквариум помещали в темную комнату. Затем зажигали лампочку в том отсеке, где плавала рыбка-ученица. Спустя двадцать секунд через сетку-электрод пропускали ток. Спасаясь от электрического удара, золотая рыбка перебиралась в темный отсек, где ее ничто не беспокоило. Урок повторяли многократно.

Рыбки довольно легко обучались переплывать из одного отсека в другой только при зажигании одной лампочки, которая предупреждала их, что скоро последует серия неприятных электрических разрядов. Следовательно, вся разница между дрессированными и недрессированными золотыми рыбками состояла в том, что первые переплывали в темную часть аквариума при зажигании одной лампочки. Необученные убегали в темноту только после легких электрических ударов. Свет не вызвал у них никаких отрицательных эмоций.

С помощью очень тонкой иглы группе золотистых карасей под череп вводили очень небольшое количество антибиотика пуромицина. И вот тут обнаружились совершенно неожиданные вещи. Оказалось, что, когда антибиотик вводили немедленно после урока, караси начисто забывали все, чему их учили. А если та-

кое же количество пуромицииа вводили в мозг через час после окончаиия урока, золотые рыбки твердо помнили все, чему их научили.

Этот, казалось бы, простой опыт иаводил на серьезиые размышлеиия. Ход рассуждеиия у экспериментаторов был примерио следующим. Если после окоичания урока проходил час, то в памяти карасей успевало «записаться» содержание уроков, и антибиотик уже ие мог помешать этому. Если это так, рассуждали учеиые, иадо зиать, по крайией мере, как и иа что действует пуромицин.

Вспомиим осиовные этапы биосиитеза белка. Молекула собирается из амииокислот. События развертываются в следующей последовательности. Сначала амииокислота активируется. Этот процесс идет с помощью специального фермента и уже зиакомой иам адеиозиитрифосфориой кислоты — универсальиого источника эиергии живой клетки. Затем активированиая амииокислота взаимодействует с траиспортиой рибоиуклеииовой кислотой. Т-РНК «подтягивают» (траиспортируют) амииокислоты к рибосомам. Имеино здесь происходит сборка белковых молекул.

Информация о том, какой белок должен быть построен, поступает от молекул ДНК. Этот процесс тоже идет в определениой последовательиости. Сиачала иформация о том, какой белок иадо строить, передается от ДНК так называемой м-РНК. Оиа, как и все другие нуклеииовые кислоты, состоит из нуклеотидов. Так вот, сочетаиие трех иуклеотидов и определяет, какая имеиио амииокислота из двадцати будет включаться в белок.

А потом иаступает процесс синтеза белка на рибосоме. С одиой стороны к ней подходит переиосимая т-РНК аминокислота, а с другой — иесущая иформацию о том, какой белок иадо строить, м-РНК. Рибосома двигается вдоль м-РНК и «считывает» записанную в ией информацию. Аминокислоты включаются в полипептидиые цепи, из которых формируется молекула белка.

А теперь вернемся к антибиотику пуромицину, о котором речь шла выше. Оказалось, что ои остаиавливает образоваиие полипептидиой цепи иа рибосоме. Делает это ои иеобычиым способом. Сама молекула пуромицина присоедиияется к коицу полипептидиой цепи, бло-

кирует его, и ее рост прекращается. Образуется укороченная полипептидная цепь. Более того, она оканчивается пуромицином, который в нормальных условиях у карасей никогда не встречается.

Но ведь пуромицин, который вводили золотым рыбкам, мешал им запомнить содержание урока, когда антибиотик давали сразу после окончания дрессировки. Механизм памяти, рассуждали исследователи, по-видимому, связан с синтезом белка. Если помешать этому, рыбки не помнят урока. Если же белок синтезировался, введение пуромицина ему повредить не может. И рыбки сохраняют знания, полученные в процессе дрессировки.

Это было смелое предположение. Оно вызвало огромный интерес, хотя трактовка опытов разными учеными и не была единодушной.

Один из авторов увлекательных экспериментов с золотыми рыбками, Б. Агранов, как-то заметил: «Сейчас, на пороге захватывающих открытий в области биологии мозга, четко поставленные эксперименты важнее любых самых смелых теорий. И надо сказать, некоторые привычные представления, обязанные долговременной памяти самих исследователей, работающих в этой области, часто служат препятствием, а не подспорьем в изучении всех имеющихся возможностей».

Слова известного ученого, по-видимому, довольно точно отражают ситуацию, сложившуюся в этой захватывающей области современной биохимии.

ПОДУМАЕМ О ПАМЯТИ

Многие ученые склоняются к мнению, что существует три вида памяти.

Первая — это непосредственный отпечаток полученной информации, которая поступает через наши органы чувств. Понять, что это так, можно на простом опыте. Закроем глаза, откроем их на мгновение и снова закроем. Сначала увиденная нами картина помнится четко и ясно, затем она медленно «тает» и вскоре исчезает совсем. Вы видите, так сказать, с закрытыми глазами. Увиденное помнится короткий промежуток времени, пожалуй, не более 0,1—0,5 секунды.

Второй вид памяти — кратковременная. Продемонстрировать ее можно с помощью несложного экспери-

мента. Вот какой опыт поставили исследователи Л. и М. Петерсоны. Они отобрали две группы испытуемых. Первую просили запомнить какие-нибудь три буквы, например: б, р, т, а затем удержать их в памяти в течение 18 секунд.

Вторую группу просили запомнить эти же три буквы, но в течение последующих 18 секунд вести «обратный» счет тройками, начиная с какого-нибудь произвольно заданного числа. Например, 487, 484, 481, 478 и т. д. И вот оказалось, что первая группа испытуемых была способна удержать в памяти в течение 18 секунд три названные буквы: б, р, т. Во второй группе эти три буквы не удалось запомнить никому. Определенная умственная работа, которую они проделывали (обратный счет тройками), помешала им запомнить буквы. Кратковременная память, говорят исследователи, имеет малую емкость и очень короткий срок жизни.

Наконец, исследователи выделяют еще один вид памяти — долговременную. Это наиболее важная и наиболее сложная из всех видов памяти. Ее возможности чрезвычайно большие. Вот несколько примеров этого вида памяти: умение читать, писать, считать... Ведь вы помните это всю жизнь.

Количество информации, удерживаемой памятью, очень велико. Поэтому извлечь из нее именно те сведения, которые необходимы в данный момент, дело нелегкое. И тем не менее отыскать необходимое удается, как правило, очень быстро. Ведь когда мы, например, читаем, всегда приходится обращаться именно к долговременной памяти. При этом происходит интерпретация символов печатного текста, мы должны вспоминать значение слов...

И снова возникает один из самых трудных вопросов: а каковы биохимические механизмы памяти?

Исследования в этой области науки фактически только начинаются. И в то же время экспериментаторами получены поразительные, хотя иногда и противоречивые, результаты.

Живет довольно-таки своеобразный и примитивно организованный червь, который называется «планария». Он имеет одну особенность: если перерезать червя пополам, каждая из половинок через какое-то время полностью регенерирует в целый организм. И вместо двух половинок появятся две целые планарии.

Теперь научим чему-нибудь этого червя. Иными словами, выработаем у него какой-нибудь рефлекс. Осветим планарию ярким светом электрической лампочки, а вслед за этим будем раздражать слабым электрическим током. Под влиянием тока животное будет сокращаться. Через некоторе время условный рефлекс выработается. Иными словами, стоит только планарию осветить светом лампочки, как червь «вспомнит» об электрическом ударе и сократится, хотя удара и не последует. Дрессировка планарий закончена.

Теперь разрежем всех червей пополам и подождем, когда из каждой половинки вырастет взрослая планария. И вот оказалось, что оба животных, и то, которое вырастает из хвостовой части, и то, которое регенерирует из головной части, помнят все, чему научили исходную планарию.

Это явление, конечно, поразительное. Естественно, исследователи думали, что урок могут помнить только те планарии, которые выросли из головной части червя. Оставалось предположить, что память об уроке распространилась в исходной планарии по всему организму. Что же в таком случае лежит в биохимической основе памяти? По крайней мере, у планарий.

К этому времени ученые уже знали, что генетиче-

ская информация, индивидуальная для каждого организма, заключена в гигантских молекулах ДНК. Передача этой информации происходит с помощью другой нуклеиновой кислоты — РНК. Было высказано предположение, что РНК может передавать и приобретенный опыт от одного животного к другому. Иными словами, что память у планарий связана с РНК.

Чтобы проверить это, поставили соответствующие опыты. Половинки обученной планарии выращивали в растворе, содержащем фермент, разрушающий РНК, рибонуклеазу. И вот оказалось, что червь, выраставший из головной части животного, как и прежде, помнил выученный урок и отвечал сокращением на вспышку электрической лампочки. Планария, регенерировавшая из хвостовой половинки, урока не помнила.

На основании этих опытов можно сделать, по крайней мере, несколько предварительных выводов. По-видимому, говорят исследователи, у планарий память переносится с помощью РНК. Но чтобы планария вспомнила урок, головная часть необходима (старая или вновь выросшая). Поэтому у обученной планарии, выросшей из головной части, память успела, так сказать, закрепиться в этой головной части, а в выросшей из хвостовой — новая головная часть не получила информации об уроках. Логично предположение, что переносчиком памяти у планарий была именно рибонуклеиновая кислота, которая оказалась разрушенной ферментом, подмешанным к раствору.

Надо сказать, что интерпретация полученных результатов вызвала горячие споры. Ведь разрушение или ослабление памяти с помощью химического соединения, например, с помощью фермента рибонуклеазы, еще не доказывает, что само запоминание основано на химическом кодировании с помощью РНК. Вполне вероятно, что при этом нарушалось нормальное функционирование нервной системы.

Еще более острую полемику вызвали опыты, которые связывали с так называемым переносом памяти от одного животного к другому.

Планарию, приученную реагировать на вспышку электрической лампочки, измельчали в кашицу. Затем этой кашицей кормили другую, но уже необученную планарию. И вот оказалось, что после такой диеты необученный червь быстрее усваивал уроки, у него

скорее вырабатывался условный рефлекс на свет и раздражение электрическим током. Создавалось впечатление, что приобретенный первой планарией опыт как бы частично передавался второму, необученному червю.

Эти опыты, несмотря на внешнюю эффективность, встретили крайне скептическое отношение в мире ученых. Вероятнее всего, результаты этих исследований не имеют никакого отношения к биохимическим механизмам памяти. Более логично предположение другого порядка: необученная планария просто получала улучшенное питание, быстрее росла и легче усваивала уроки.

Еще более бурную дискуссию вызвали эксперименты по выделению «субстанции страха» или «субстанции спокойствия». Вот один из подобных экспериментов, проведенных Г. Унгаром с сотрудниками и опубликованный в 1966 году.

Некоторые лабораторные животные, как и люди, вздрагивают от неожиданного громкого звука. После многократного повторения ответная реакция снижается и наконец пропадает. Животные привыкли. Чтобы выработать такую реакцию у крыс, Г. Унгеру потребовалось 9 дней.

Из головного мозга обученных крыс делали кашицу, а затем из нее готовили раствор. Он, конечно, содержал набор самых разнообразных химических веществ. Если этот раствор вводили обыкновенным лабораторным мышам, то у них реакция привыкания к громким звукам вырабатывалась через 1—2 дня (в среднем). Если же точно такой раствор готовили из мозга необученных крыс и вводили другой группе мышей, то мыши привыкали к громким звукам (и, следовательно, не вздрагивали) только через 11 дней. Цифры, конечно, впечатляющие: 1—2 дня и 11 дней.

Результаты этих опытов позволили некоторым исследователям говорить, что в растворах, получаемых из мозга обученных крыс, содержалась некая «субстанция спокойствия». И вот именно она делала мышей более устойчивыми к громким звукам.

С легкой руки некоторых зарубежных органов печати отдельные не в меру горячие авторы стали поговаривать о возможностях переноса даже самой памяти от одного вида животных к другому.

К подобной трактовке опытов на крысах многие современные исследователи относятся весьма скепти-

чески. Вполне возможно, говорят они, в растворе, приготовленном из мозга обученных крыс, действительно содержится какое-то новое химическое соединение. Но это вещество, конечно, ничего общего с памятью не имеет.

Вот простая аналогия. Вы устали готовиться к трудной контрольной работе. Выпив стакан крепкого, свежезаваренного чая, вы почувствовали себя лучше. Голова стала яснее. Но ведь кофеин, содержащийся в чае, — это, конечно, не память.

Изучение биохимических механизмов памяти только началось. Как это ни парадоксально звучит, лишь теперь становится очевидным, как мы мало знаем о своей памяти.

* * *

Наше повествование о «закономерных чудесах» современной биохимии подошло к концу. Конечно, рассказы о трудных и радостных путях исследования «самой золотой из всех молекул» — нуклеиновой кислоте, об энергетике живой клетки и поиске новых лекарств, о давней мечте человека — универсальном «лекарстве от всех болезней», о тайнах биохимических процессов нашей памяти, о радиационной биохимии — науке атомного века — лишь небольшая крупица того, чем занимается современная биохимия. Перспективы этой науки необозримы. Результаты ее открытий преобразуют нашу жизнь.

Недавно закончил свою работу XXV съезд Коммунистической партии Советского Союза. На нем была намечена невиданная по своей грандиозности программа развития науки на ближайшее пятилетие. Необходимо «усилить исследования в области молекулярной биологии, физиолого-биохимических и иммунологических основ жизнедеятельности человеческого организма, — говорится в этой программе, — с целью ускорения решения важнейших медико-биологических проблем борьбы с сердечно-сосудистыми, онкологическими, эндокринными, вирусными и профессиональными заболеваниями, болезнями нервной системы».

Таким образом, перед советскими биохимиками, перед молодыми учеными открываются широкие возможности приложения своих творческих сил. И можно не сомневаться, что наши ученые с честью выполнят почетные задания Родины.

ОГЛАВЛЕНИЕ

47 коп.

ЕВГЕНИЙ ФЕДОРОВИЧ РОМАНЦЕВ

Евгений Федорович Романцев пришел в Московский университет в шинели солдата. Он кавалер ордена Славы, участник героической обороны Москвы. Сейчас имя ученого широко известно специалистам Советского Союза и за рубежом. Он автор семи монографий и более 130 статей, неоднократно выступал на заседаниях экспертов Всемирной организации здравоохранения.

Доктор биологических наук Евгений Федорович Романцев работает в новой области естествознания — радиационной биохимии, которую с полным правом можно назвать биохимией нашего атомного века. И ему всегда хотелось рассказать о «закономерных чудесах» биохимии, с которой он навсегда связал свою жизнь...

Евгений Федорович — страстный турист. Пешком и на байдарке исколесил Подмосковье, поднимался на действующий вулкан на Камчатке, ловил гигантских тайменей в истоках Енисея, охотился со спиннингом на стремительную семгу в верховьях Умбы на Кольском полуострове. Степи Казахстана, низовья Волги, горнолыжные трассы Терскола на Кавказе, путешествия в толще «голубого континента» с маской и ластами, загадочная тишина рек европейского Севера — вот далеко не полный перечень его туристских маршрутов.

Любовь к природе помогает ему целиком отдавать себя любимому делу. Ведь наука — это вечный поиск и дорога в неизведанное, это огромная радость находки. Это сама жизнь.

МОЛОДАЯ ГВАРДИЯ

Эврика

МОСКВА, 1976